

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/ES05/070002

International filing date: 11 January 2005 (11.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: ES  
Number: P200400072  
Filing date: 14 January 2004 (14.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 30 March 2005 (30.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE DE INVENCION número 200400072, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 14 de Enero de 2004.

Madrid, 7 de Marzo de 2005

El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica

P.D.

ANA Mª REDONDO MÍNGUEZ



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

# INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200400072

4 E 1999

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:  
MADRID

CÓDIGO  
28

(1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

CONSEJO SUP. INVESTIG. CIENTÍFICAS ESPAÑOLAS DE PATENTES Y MARCAS  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

NOMBRE

Dpto. SECRETARIA GENERAL  
REGISTROGRAFIA  
Panamá, 1 - Madrid 28071

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

ES

ES

DNI/CIF

Q2818002D

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO SERRANO, 117

LOCALIDAD MADRID

PROVINCIA MADRID

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELÉFONO 91 5855000

FAX 91 5855287

CORREO ELECTRÓNICO ott@csic.es

CÓDIGO POSTAL 28006

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO PAÍS ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO

PAÍS

LACAL SANJUÁN

CAMPOS ROSA

GALLO MEZA

JUAN CARLOS

JOAQUÍN

MIGUEL ANGEL

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

ES

ES

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

DERIVADOS DE PIRIDINIO Y QUINOLINIO

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO

PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) ( RELLENÉSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS:

☒ Nº DE REIVINDICACIONES:

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☒ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: AUTORIZACIÓN

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

*Domingo Lopez*  
(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOP, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

# HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

NÚMERO DE SOLICITUD

**P200400072**

FECHA DE PRESENTACIÓN

☐ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(5) SOLICITANTES:

APELLIDOS O  
DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO  
PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

(7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

**ESPINOSA ÚBEDA**

**ANTONIO**

**ESPAÑOLA**

(12) EXPOSICIONES OFICIALES:

LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO  
PAÍS

NÚMERO

FECHA



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

**P200400072**

FECHA DE PRESENTACIÓN

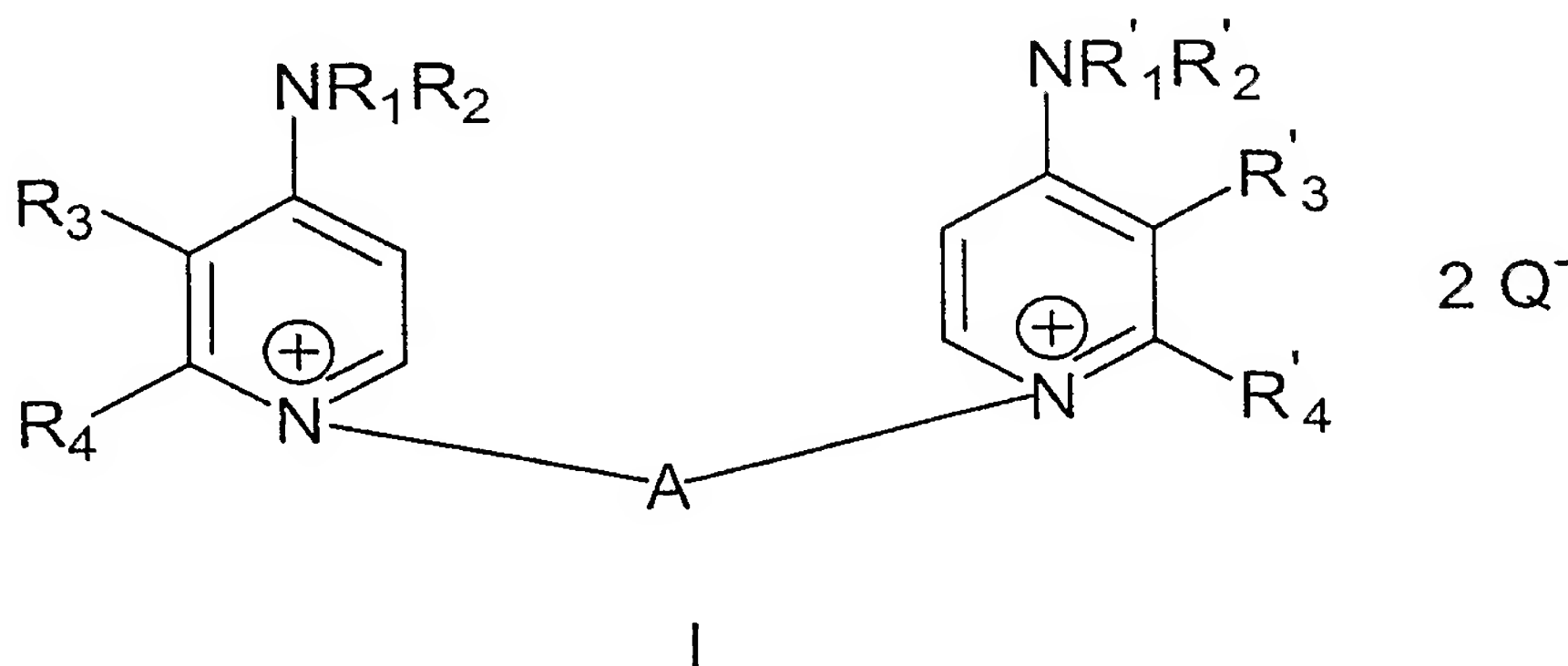
## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

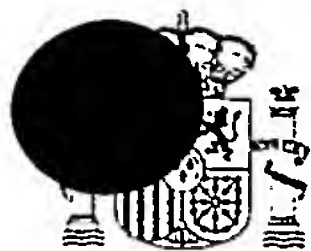
### DERIVADOS DE PIRIDINIO Y QUINOLINIO

La invención proporciona compuestos de fórmula I que bloquean la biosíntesis de fosforilcolina mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa en células tumorales o en células afectadas por infección parasitaria y que, consecuentemente, encuentran aplicación en el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias o producidas por virus y hongos en animales, incluyendo los seres humanos; así como un método para la preparación de los compuestos de la invención, y ciertos intermedios de dicho método.

GRÁFICO



(VER INFORMACIÓN)



12

## SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21	NÚMERO DE SOLICITUD
22	FECHA DE PRESENTACIÓN
62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

71 SOLICITANTE (S)

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y  
UNIVERSIDAD DE GRANADA

DOMICILIO SERRANO, 117 - 28006 MADRID

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

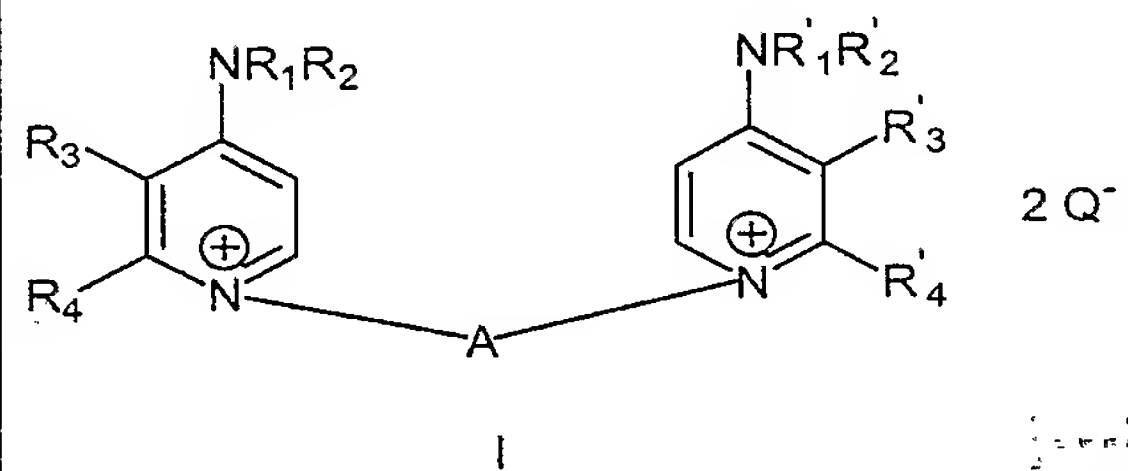
72 INVENTOR (ES) JUAN CARLOS LACAL SANJUÁN, JOAQUÍN CAMPOS ROSA, MIGUEL ANGEL GALLO MEZA Y ANTONIO ESPINOSA  
ÚBEDA

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

54 TÍTULO DE LA INVENCION

DERIVADOS DE PIRIDINIO Y QUINOLINIO



57 RESUMEN

### DERIVADOS DE PIRIDINIO Y QUINOLINIO

La invención proporciona compuestos de fórmula I que bloquean la biosíntesis de fosforilcolina mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa en células tumorales o en células afectadas por infección parasitaria y que, consecuentemente, encuentran aplicación en el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias o producidas por virus y hongos en animales, incluyendo los seres humanos; así como un método para la preparación de los compuestos de la invención, y ciertos intermedios de dicho método.



## TÍTULO

### DERIVADOS DE PIRIDINIO Y QUINOLINIO

#### CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se relaciona, en general, con compuestos que bloquean la biosíntesis de fosforilcolina mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa en células tumorales o en células afectadas por infección parasitaria y que, consecuentemente, encuentran aplicación en el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias o producidas por virus, bacterias y hongos en  
10 animales, incluyendo los seres humanos; así como con un método para la preparación de los compuestos de la invención, y ciertos intermedios de dicho método.

#### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 La colina quinasa es la primera enzima de la ruta de Kennedy o de síntesis de fosfatidilcolina (PC), y fosforila la colina a fosforilcolina (PCho) utilizando adenosina 5'-trifosfato (ATP) como dador de grupos fosfato [Kent, C. *Prog. Lipid Res.*, **29**, 87-105 (1990); Kennedy, E. P. *Fed. Proc.*, **20**, 934-940 (1961)]. Los genes *ras* constituyen una familia de los denominados oncogenes,  
20 que han sido ampliamente estudiados pues están activados en un 25-30% de todos los tumores humanos y en algunos de ellos en un 90% [Bos, J.L. *Cancer Res* **49**, 4682-4689 (1989); Kiaris, H., Spandidos, D. A. *Int. J. Oncol.*, 413-421 (1995)]. Las proteínas Ras juegan un papel fundamental en la transmisión de señales intracelulares por su implicación en la regulación de la proliferación  
25 celular, la diferenciación terminal y la senescencia [Abdellatif, M., MacLellan, W. R.; Schneider, M. D. *J. Biol. Chem.*, **269**, 15423-15426 (1994); Wiesmüller, L., Wittinghofer, F. *Cell Signal.*, **6**, 247-267 (1994); Barbacid, M. *Eur. J. Clin. Invest.*, **20**, 225-235 (1990); Hahn & Weinberg *Nat. Rev. Cancer*, 2: 331 (2002); Wright & Shay *Nat. Biotech*, 20: 682 (2002); Drayton & Peters *Curr. Op. Gen.*  
30 *Dev*, 12:98 (2002)]. La transformación mediada por diversos oncogenes, entre los que destacan los oncogenes *ras*, induce niveles elevados de actividad colina quinasa, resultando en un incremento anormal en los niveles intracelulares de su producto, PCho [Lacal et al., *Nature* 330, 269-272 (1987);

- Lacal J.C. *Mol. Cell. Biol.* 10, 333-340 (1990); Teegarden, D., Taparowsky, E. J., Kent, C. *J. Biol. Chem.* **265**, 6042-6047 (1990); Ratnam, S.; Kent, C. *Arch. Biochem. Biophys.* **323**, 313-322 (1995); Ramírez de Molina, A., Rodríguez-González, A., Peñalva, V., Lucas, L., Lacal, J. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **285**, 873-879 (2001); Ramírez de Molina, A., Peñalva, V.; Lucas, L., Lacal, J. C. *Oncogene* **21**, 937-946 (2002)]. Hechos complementarios apoyan el papel de la ChoK en la generación de tumores humanos, ya que estudios que utilizan técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) han demostrado niveles elevados de *PCho* en tejidos tumorales humanos con respecto a normales, que incluyen, entre otros, tumores de mama, colon, pulmón y de próstata [Ruiz-Cabello, J., Cohen, J. S. *NMR Biomed.* **5**, 226-233 (1992); de Certaines, J. D., Larsen, V. A., Podo, F., Carpinelli, G., Briot, O., Henriksen, O. *NMR Biomed.* **6**, 345-365 (1993); Smith, T. A. D., Bush, C., Jameson, C., Titley, J. C., Leach, M. O., Wilman, D. E. V., McCready, V. R. *NMR Biomed.* **6**, 318-323 (1993)]. Es de conocimiento común que *ras* es uno de los oncogenes más profundamente estudiados en carcinogénesis humana y que la inhibición de la ChoK ha demostrado ser una nueva y eficaz estrategia antitumoral en células transformadas por oncogenes [Cuadrado, A., Carnero, A., Dolfi, F., Jiménez, B., Lacal, J. C. *Oncogene*, **8**, 2959-2968 (1993); Jiménez, B., del Peso, L., Montaner, S., Esteve, P. Lacal, J. C. *J. Cell Biochem.*, **57**, 141-149 (1995); Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, **15**, 2289-2301 (1997)]. Estas primeras observaciones fueron más tarde extrapoladas *in vivo* en ratones desnudos [Hernández-Alcoceba, R., Fernández, F., Lacal, J. C. *Cancer Res.* **59**, 3112-3118 (1999)]. La investigación sobre inhibidores de ChoK ha identificado al Hemicolinio-3 (HC-3) como un relativamente potente y selectivo bloqueante [Cuadrado A., Carnero A., Dolfi F., Jiménez B. and Lacal J.C. *Oncogene* **8**, 2959-2968 (1993); Jiménez B., del Peso L., Montaner S., Esteve P. and Lacal J.C. *J. Cell Biochem.* **57**, 141-149 (1995); Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, **15**, 2289-2301 (1997)]. Este homólogo de colina con una estructura bifenílica se ha utilizado para el diseño de nuevos fármacos antitumorales. Debido a que el HC-3 es un potente paralizante respiratorio, no



es un buen candidato para su utilización en clínica. La síntesis de algunos derivados se ha basado en modificaciones estructurales del HC-3 que mejoran la actividad inhibitoria ChoK y que suprimen sus efectos tóxicos. Se ha correlacionado el efecto inhibitorio que producen compuestos simétricos bis-

5 cuaternizados sobre la proliferación con la capacidad de inhibir la producción de PCho en células enteras [Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, **15**, 2289-2301 (1997) y ES 2 117 950]. Cuando el resto de 1,2-etilén-*p*-(bibencildimetil-diilo) se utilizó como espaciador entre las dos cabezas

10 catiónicas de piridinius sustituidos en posición 4 [Campos, J., Núñez, M. C., Rodríguez, V., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **10**, 767-770 (2000)], las estructuras se evaluaron por su capacidad para inhibir a la ChoK aislada (en condiciones *ex vivo*) [Lacal J.C. *IDrugs* 4: 419-426 (2001)]. El grupo 4-NR<sub>2</sub> proporcionó una contribución notable y se propuso [Campos, J.,

15 Núñez, M. C., Rodríguez, V., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **10**, 767-770 (2000)] que el papel de este grupo es electrónico, via deslocalización de la carga positiva. Se ha publicado el aumento de actividad de la ChoK en diversos carcinomas de mama humanos [Ramírez de Molina, A., Gutiérrez, R., Ramos, M. A., Silva, J. M., Silva, J., Sánchez, J. J., Bonilla, F.,

20 Lacal, J. C. *Oncogene* **21**, 4317-4322 (2002)]. Recientemente se ha comunicado que la alteración de la ChoK es un acontecimiento frecuente en algunos tumores humanos tales como los de pulmón, colorrectales y de próstata [Ramírez de Molina, A., Rodríguez-González, A., Gutiérrez, R., Martínez-Piñero, L., Sánchez, J. J., Bonilla, F., Rosell, R., Lacal, J. C. *Biochem.*

25 *Biophys. Res. Commun.* **296**, 580-583 (2002)].

Los derivados de piridinio bis-cuaternizados descritos en el estado de la técnica, y en particular por la patente ES 2 117 950, presentan, sin embargo, niveles elevados de toxicidad, que limitan su aplicación terapéutica extendida.

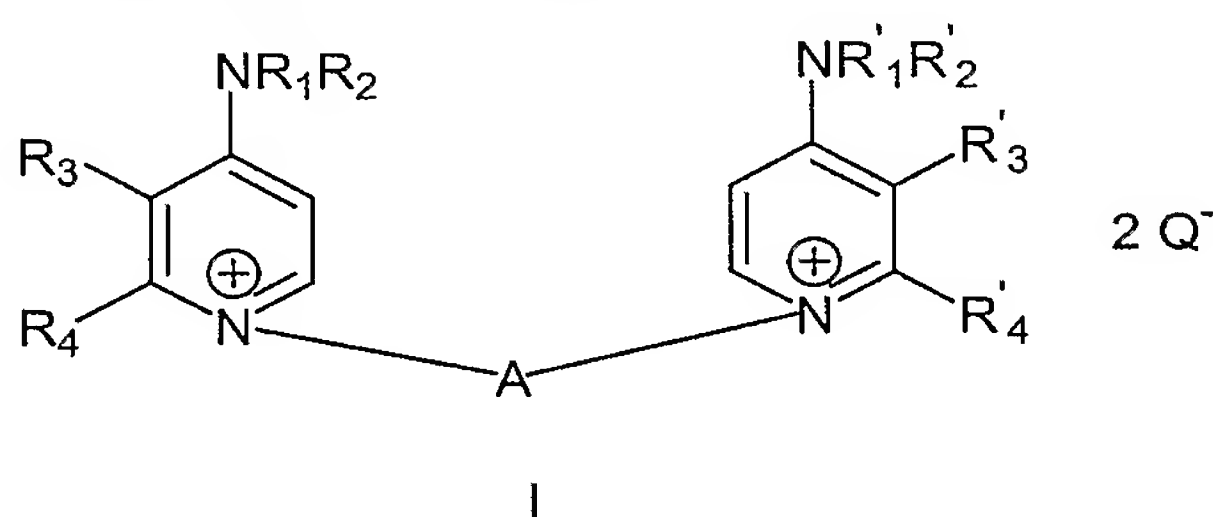
30 Existe por tanto en el estado de la técnica la necesidad de desarrollar compuestos que presenten actividad bloqueante de la biosíntesis de fosforil colina en células tumorales o en procesos producidos por infección parasitaria,

viral, bacteriana o fúngica y que, al mismo tiempo, presenten niveles bajos de toxicidad.

Los autores de la presente invención han descubierto, tras laboriosa investigación, que determinadas modificaciones en la estructura de los compuestos descritos en el estado de la técnica, y en particular en la patente ES 2 117 950, tienen inesperada y sorprendentemente por consecuencia una apreciable disminución en los niveles de toxicidad de dichos compuestos del estado de la técnica.

## 10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Por consiguiente, la invención proporciona en su primer objeto una familia de compuestos que presentan la fórmula I,



cuya estructura se caracteriza por presentar dos grupos N-arilo-aminopiridinio unidos por un espaciador. Los compuestos de esta familia, además de actuar como bloqueantes de la biosíntesis de fosforilcolina, mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa en células tumorales o potencialmente en procesos producidos por infección parasitaria, viral, bacteriana o fúngica, presentan niveles bajos de toxicidad.

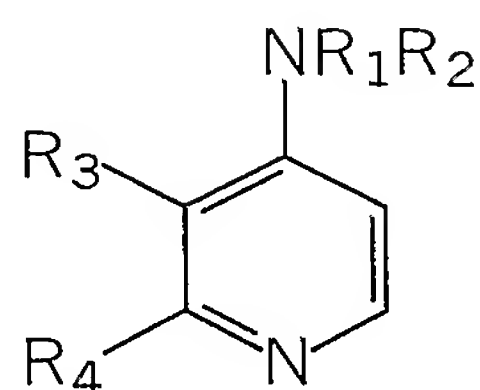
En un segundo objeto, la invención proporciona el empleo de los compuestos de fórmula I en medicina.

Un objeto adicional de la invención consiste en proporcionar formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula I.

La invención proporciona, en otro objeto, un método para la preparación de los compuestos de fórmula I.

Finalmente, la invención proporciona los compuestos de fórmula VII que participan como compuestos de partida en el método para la preparación de los compuestos de fórmula I.

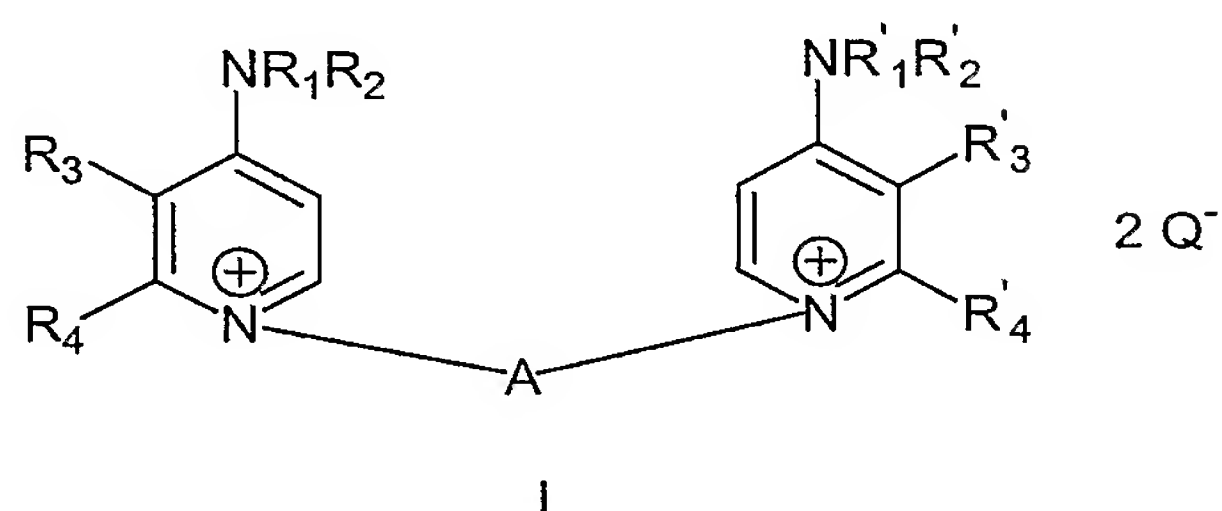
6



VII

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En su primer objeto la invención proporciona una familia de compuestos  
5 que responden a la fórmula general I:



I

donde,

$Q^-$  representa la base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente apropiado;

10  $R_1$  y  $R'_1$  representan, independientemente uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por H y  $C_{1-6}$  alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo o alcoxilo;

$R_2$  y  $R'_2$  representan, independientemente uno del otro, un radical arilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo, amino o alcoxilo;

15  $R_3$  y  $R'_3$  representan, independientemente uno del otro, bien un radical seleccionado del grupo formado por H, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alcoxilo y  $C_{1-6}$  alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien  
20 conjuntamente con  $R_4$  y  $R'_4$  respectivamente, e independientemente los unos de los otros, un radical  $-CH=CH-CH=CH-$  opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo, amino o alcoxilo;

25  $R_4$  y  $R'_4$  representan, independientemente uno del otro, bien un radical seleccionado del grupo formado por H, y  $C_{1-6}$  alquilo

opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con  $R_3$  y  $R'_3$  respectivamente, e independientemente los unos de los otros, un radical  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo,  $\text{C}_{1-6}$  alquilo, amino o alcoxilo; y

5 A representa un grupo espaciador.

Los compuestos pertenecientes a esta familia, además de actuar como bloqueantes de la biosíntesis de fosforilcolina mediante bloqueo selectivo de la

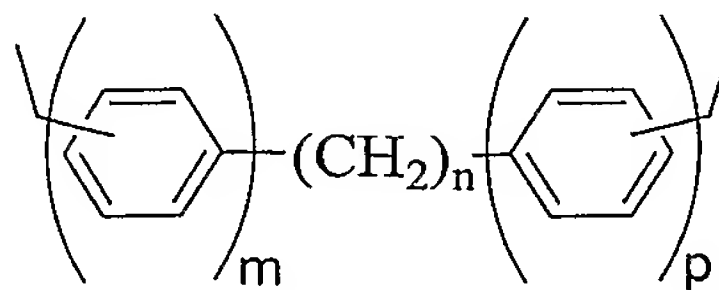
10 enzima colina quinasa en células tumorales o en células afectadas por infección parasitaria, se caracterizan por presentar niveles de toxicidad inferiores a los presentados por compuestos de estructura semejante conocidos en el estado de la técnica. Esta característica de los compuestos de la invención queda demostrada en los ejemplos que se muestran más adelante.

15

A luz de la presente invención, se entiende por grupo espaciador "A" cualquier estructura orgánica divalente que actúe como nexo de unión entre los dos grupos pirinidio presentes en la estructura definida por la fórmula I. En una

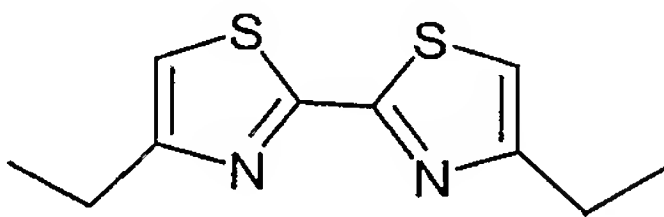
realización particular de la invención, el espaciador A presenta una estructura

20 según una de las las fórmulas II, III IV y V. Estas fórmulas representan radicales; en ellas, la línea en los extremos representa un enlace, y no un grupo metilo.



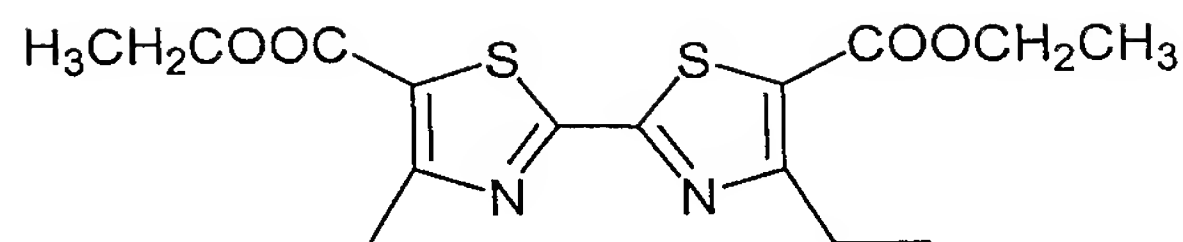
II

25 donde m, n y p representan números enteros que pueden tener los siguientes valores:  $m = 0, 1$ ;  $n = 0, 1-10$ ;  $p = 0, 1$ ; con la condición que m, n y p no tomen el valor de cero al mismo tiempo.

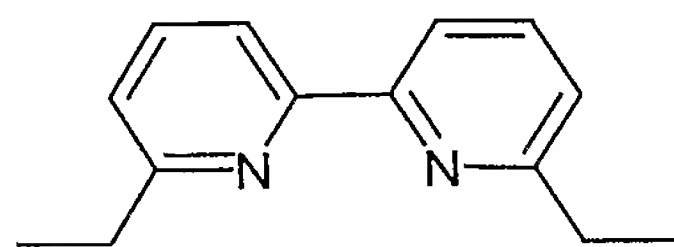


III

8

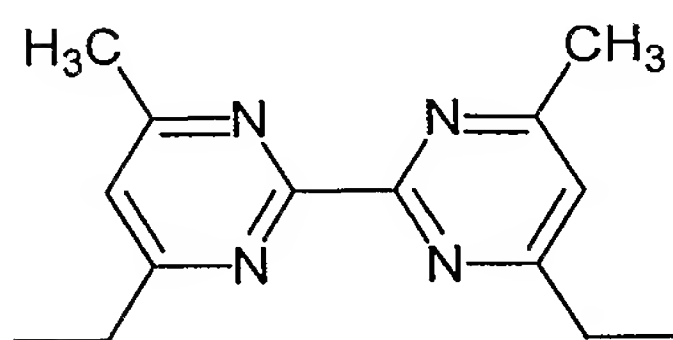


IV



V

5



VI

10 Según la presente invención, los radicales  $R_1$  y  $R'_1$ ,  $R_2$  y  $R'_2$ , así como  $R_3$  y  $R_4$ ,  $R'_3$  y  $R'_4$  pueden representar radicales diferentes o radicales iguales, dando lugar a compuestos asimétricos o simétricos.

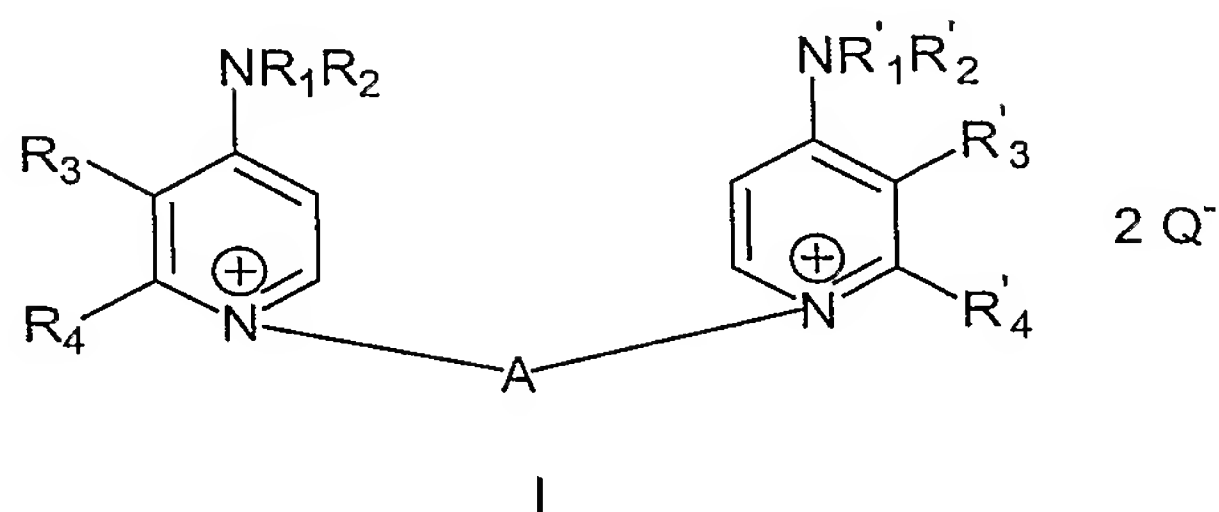
En una realización particular de la invención, los radicales  $R_2$  y  $R'_2$  representan, independientemente uno del otro, un radical fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo, amino y alcoxilo.

15 En otra realización particular de la invención, los radicales  $R_1$  y  $R'_1$  representan un radical metilo, mientras que los radicales  $R_2$  y  $R'_2$  representan independientemente uno del otro un radical fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halógeno. En una tercera realización particular, tanto

20 los radicales  $R_3$  y  $R_4$  como los radicales  $R'_3$  y  $R'_4$  representan conjuntamente, si bien independientemente los unos de los otros, un radical  $-CH=CH-CH=CH-$  opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halógeno.



Los compuestos preferidos de la invención se muestran en la siguiente tabla I:



5

Tabla I

Nº	R <sub>3</sub> + R <sub>4</sub>	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	A	Código
1	2H			ACG560B
2	2H			ACG416B
3	2H			ACG548B
4	2H			ACG604A
5	(CH=CH) <sub>2</sub>			RSM964A
6	C <sup>5</sup> H=C <sup>6</sup> H- C <sup>7</sup> Cl=C <sup>8</sup> H			RSM820C
7	(CH=CH) <sub>2</sub>			RSM932A
8	C <sup>5</sup> H=C <sup>6</sup> H- C <sup>7</sup> Cl=C <sup>8</sup> H			RSM824B
9	(CH=CH) <sub>2</sub>			RSM936A
10	C <sup>5</sup> H=C <sup>6</sup> H- C <sup>7</sup> Cl=C <sup>8</sup> H			RSM828B

Finalmente, en una realización preferida de la invención, la base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente apropiado Q representa Br (bromuro) ó F<sub>6</sub>P (hexafluorofosfato).

Los compuestos de la invención ejercen un efecto selectivo sobre rutas de señalización necesarias para la transformación por determinados oncogenes, que no afectan a las células normales con la misma intensidad y, por tanto, dejan margen suficiente a una mayor eficacia en el tratamiento antitumoral.

Por otra parte, los ensayos biológicos realizados por los autores de la invención permiten extender este tipo de actividad a la antiviral, antiparasitaria y antifúngica, debido a que es conocido que algunos parásitos, como Plasmodium falciparum o Tripanosoma cruci, algunos virus como adenovirus, bacterias como Streptococcus pneumoniae y hongos como Candida albicans, requieren la ruta metabólica de síntesis de fosfatidilcolina a través de la colina quinasa para completar sus ciclos infectivos en humanos y animales. En este sentido, los antecedentes en bibliografía apoyan el papel de la ChoK en el metabolismo intracelular de determinados nucleósidos en células Hep-G2 [Martin, L. T.; Faraj, A.; Schinazi, R. F.; Gosselin, G.; Mathe, C.; Imbach, J.-L.; Sommadossi, J.-P. *Biochemical Pharmacology*, **53**, 75-87 (1997)], la utilización de la ChoK como marcador enzimático en enfermedades parasitarias [Wunderlich, F.; Helwig, M.; Schillinger, G.; Vial, H.; Philippot, J.; Speth, V. *Molecular and Biochemical Parasitology*, **23**, 103-115 (1987); Ancelin, M. L.; Vial, H. J. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Lipids and Lipid Metabolism*, **875**, 52-58 (1986)], y la participación de la Chok en la biosíntesis de importantes fosfolípidos en virus [Balakivera L., Schoen G., Thouvenin E., Chroboczek J. J. *J. Virol.* **77**:4858-4866 (2003)], bacterias [Whiting GC, Gillespie SH. *FEMS Microbiol Lett.* **138**:141-145 (1996)] y hongos [Mago N, Khuller GK. *J Med Vet Mycol.* **28**:355-362 (1990)]; Mago N, Khuller GK. *J Med Vet Mycol.* **28**:355-362 (1990)]. Todos estos estudios apoyan que la inhibición de la ChoK podría tener importantes consecuencias terapéuticas en la curación de las enfermedades anteriormente referidas.

Consecuentemente, en un segundo objeto, la invención proporciona el empleo de los compuestos de fórmula I en medicina. Concretamente, se reivindican los compuestos de fórmula I para su uso en medicina. En una realización particular, la invención proporciona los compuestos de fórmula I para el tratamiento del cáncer, preferentemente del cáncer de mama, pulmón, colorectal y de páncreas. En otra realización particular, la invención proporciona los compuestos de fórmula I para el tratamiento de enfermedades víricas, preferiblemente las producidas por Adenovirus; así como para el tratamiento antiparasitario, preferiblemente las producidas por Plasmodium o Tripanosoma; antibacteriano, preferiblemente producidas por Streptococcus; y antifúngico, preferiblemente las producidas por Candida.

Por otra parte, se reivindica el empleo de un compuesto de fórmula I en la elaboración de un medicamento. En una realización particular, el compuesto de fórmula I se emplea en la elaboración de un medicamento para el cáncer, preferentemente del cáncer de mama, pulmón, colorectal y de páncreas. En otra realización particular, el compuesto de fórmula I se emplea en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades víricas, preferiblemente las producidas por Adenovirus; así como en la elaboración de un medicamento para el tratamiento antiparasitario, preferiblemente las producidas por Plasmodium o Tripanosoma; en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades bacterianas, preferiblemente las producidas por Streptococcus, y en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades fúngicas, preferiblemente las producidas por Candida.

En su tercer objeto, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos un compuesto de fórmula I. Dichas formulaciones farmacéuticas pueden contener uno o más excipientes y/o sustancias transportadoras. Además dichas formulaciones puede contener cualquier otro ingrediente activo que inhiba la función de la enzima colina quinasa.

Los excipientes, sustancias transportadoras y sustancias auxiliares tienen que ser farmacéuticamente y farmacológicamente tolerables, de modo

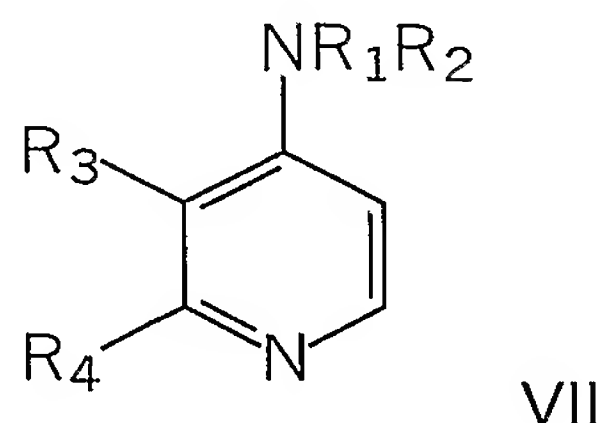
que puedan ser combinados con otros componentes de la formulación o preparación y no ejerzan efectos adversos en el organismo tratado. Las composiciones farmacéuticas o formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para la administración oral o parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa), aunque la mejor vía de administración depende del estado del paciente. Las formulaciones pueden ser en forma de dosis sencillas. Las formulaciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en el campo de la farmacología. Las cantidades de sustancias activas para administrarse pueden variar en función de las particularidades de la terapia.

La invención también proporciona un método para la preparación de los compuestos de fórmula I. En función de si el compuesto de fórmula I presenta grupos aminopiridinio iguales o diferentes, este objeto de la invención presenta dos realizaciones diferentes.

a) Procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I en los que los grupos aminopiridinio son iguales: El procedimiento comprende hacer reaccionar el derivado heterocíclico correspondiente y el derivado dihalogenado  $AX_2$  (donde X representa al átomo de halógeno: Cl, Br o I) en cantidades molares 2:1 en un disolvente orgánico. La reacción tiene lugar preferentemente en butanona, en tubo cerrado y a una temperatura de 90 a 110°C.

b) Procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I en los que los grupos aminopiridinio son diferentes: El procedimiento comprende hacer reaccionar el derivado heterocíclico correspondiente y el derivado dihalogenado  $AX_2$  (donde X representa al átomo de halógeno: Cl, Br o I) en una relación molar 1:1 en un disolvente orgánico, para rendir un producto monocuaternizado, que se hace reaccionar de nuevo con otra molécula distinta de derivado heterocíclico, en una relación molar 1:1, utilizando otro disolvente orgánico más polar que el primero con objeto de que se pueda disolver la sal monocuaternizada formada previamente. La primera etapa de la reacción tiene lugar preferentemente en butanona, en tubo cerrado y a una temperatura de 90 a 110 °C; mientras que la segunda se realiza preferentemente en etanol en tubo cerrado y a una temperatura de 90 a 110 °C.

Finalmente, la invención proporciona en su último objeto los compuestos de fórmula VII que participan como compuestos de partida en el método para la preparación de los compuestos de fórmula I.



5 donde,

$R_1$  representa un radical seleccionado del grupo formado por H y  $C_{1-6}$  alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo o alcoxilo;

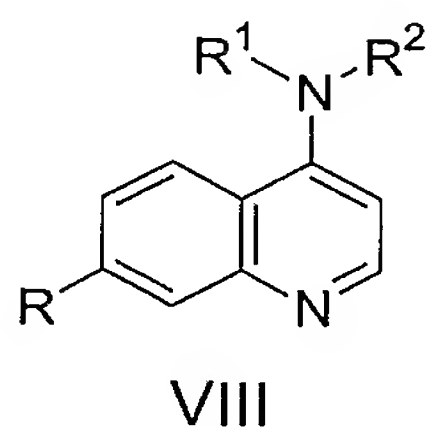
10  $R_2$  representa un radical arilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo,  $C_{1-6}$  alquilo, amino o alcoxilo;

$R_3$  representa bien un radical seleccionado del grupo formado por H, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alcoxilo y  $C_{1-6}$  alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con  $R_4$  un radical  $-CH=CH-$  CH=CH- opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo,

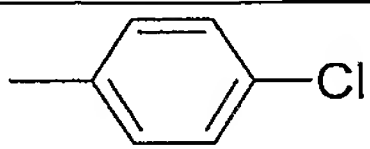
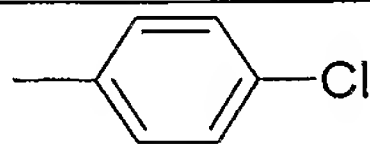
15  $C_{1-6}$ , alquilo, amino o alcoxilo;

$R_4$  representa bien un radical seleccionado del grupo formado por H, y  $C_{1-6}$  alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con  $R_3$  un radical  $-CH=CH-CH=CH-$  opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo, amino o alcoxilo.

25 Entre los compuestos preferidos se encuentran los compuestos de fórmula VIII:





Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R
A	Me		H
B	Me		Cl

Los siguientes ejemplos se presentan como ilustración de la presente invención:

## 5 EJEMPLOS

### EJEMPLOS PREPARATIVOS

**Compuesto 1 (código ACG560B): Dibromuro de 1,1'-(benceno-1,3-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino) piridinio].**

La mezcla de 4-(4-cloro-*N*-metilanilino)piridina (125 mg, 0,57 mmol) y el  
10 1,3-bis(bromometil)benceno (75 mg, 0,28 mmol) en butanone seca (40 mL) se  
calentó en un tubo cerrado a 100 °C durante 144 h. Tras filtración y lavado  
riguroso con butanona, EtOAc y Et<sub>2</sub>O, el compuesto 1 se obtuvo puro como  
sólido blanco (125,2 mg, 62,7%); p. f.: 197-198 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-  
d<sub>6</sub>) δ 8,48 (d, 4H, H-2,6<sub>pir</sub>, *J* = 6,6); 7,64 (d, 4H, H-3,5<sub>anil</sub>, *J* = 8,6); 7,57 (s, 1H,  
15 H-2<sub>Ph</sub>); 7,45 (d, 5H, H-2,6<sub>anil</sub> y H-5<sub>Ph</sub>; *J* = 8,6); 7,37 (d, 2H, H-4,6<sub>Ph</sub>, *J* = 7,7);  
6,95 (sa, 4H, H-3,5<sub>pir</sub>); 5,49 (s, 4H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 3,46 (s, 6H, Me). <sup>13</sup>C-RMN (100  
MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156,20 (C-4<sub>pir</sub>); 142,75 (C-2,6<sub>pir</sub>); 141,96 (C-1<sub>anil</sub>); 136,18 (C-  
1,3<sub>Ph</sub>); 132,78 (C-4<sub>anil</sub>); 130,50 (C-3,5<sub>anil</sub>); 129,73 (C-5<sub>Ph</sub>); 128,37 (C-2,6<sub>anil</sub>);  
128,18 (C-4,6<sub>Ph</sub>); 127,89 (C-2<sub>Ph</sub>); 109,15 (C-3,5<sub>pir</sub>); 59,16 (CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 41,42 (Me).  
20 HRMS (*m/z*): Calcd. para C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Br (M – Br)<sup>+</sup> 619,1031; encontrado:  
619,1031. Análisis para C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> 1H<sub>2</sub>O. Calcd.: C 53,43; H 4,56; N  
7,63%. Encontrado: C 53,14; H 4,48; N 7,79%.

**Compuesto 2 (código ACG416B): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-3,3'-  
25 diilmetilén)bis[4-(*N*-metilanilino)piridinio].**

La mezcla de 4-(*N*-metilanilino)piridina (216 mg, 1,17 mmol) y el 3,3'-  
bis(bromometil)bifenilo (200 mg, 0,58 mmol) en butanona seca (40 mL) se  
calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 24 h. Tras filtración y lavado profundo

con butanona, el producto sólido se purificó por recristalización de MeOH y el residuo se trituro con Et<sub>2</sub>O. El compuesto 2 se obtuvo como sólido blanco (294 mg, 71,5%); p. f.: 124-125 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (sa, 4H, H-2,6<sub>pir</sub>); 7,84 (s, 2H, H-2<sub>Ph</sub>); 7,67 (d, 2H, H-6<sub>Ph</sub>, *J* = 7,7); 7,56 (t, 4H, H-3,5<sub>anil</sub>, *J* = 7,6); 7,50-7,44 (m, 4H, H-5<sub>Ph</sub> y H-4<sub>anil</sub>); 7,39 (d, 2H, H-4<sub>Ph</sub>, *J* = 7,7); 7,33 (d, 4H, H-2,6<sub>anil</sub>, *J* = 7,5); 6,95 (sa, 4H, H-3,5<sub>pir</sub>); 5,47 (s, 4H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 3,51 (s, 6H, Me). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 158,48 (C-4<sub>pir</sub>); 144,82 (C-1<sub>anil</sub>); 143,80 (C-2,6<sub>pir</sub>); 142,60 (C-1<sub>Ph</sub>); 136,82 (C-3<sub>Ph</sub>); 132,01 (C-3,5<sub>anil</sub>); 131,14 (C-5<sub>Ph</sub>); 130,12 (C-4<sub>anil</sub>); 128,99 (C-4<sub>Ph</sub>); 128,82 (C-6<sub>Ph</sub>); 128,58 (C-2<sub>Ph</sub>); 127,52 (C-2,6<sub>anil</sub>); 110,29 (C-3,5<sub>pir</sub>); 61,97 (CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 41,42 (Me). HRMS (*m/z*): Calcd. para C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>Br (M – Br)<sup>+</sup> 627,2123; encontrado: 627,2122. Análisis para C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>Br<sub>2</sub> 2,5H<sub>2</sub>O. Calcd.: C 60,56; H 5,48; N 7,43%. Encontrado: C 60,70; H 5,83; N 7,20%.

**Compuesto 3 (código ACG548B): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-3,3'-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino) piridinio].**

La mezcla de 4-(4-cloro-*N*-metilanilino)piridina (235 mg, 1,07 mmol) y el 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (183 mg, 0,53 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 24 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona y CHCl<sub>3</sub>, el producto sólido se purificó por recristalización de MeOH, tras añadir Et<sub>2</sub>O hasta turbidez. El compuesto 3 se obtuvo como sólido blanco (205 mg, 49,7%); p. f.: 279-280 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,57 (d, 4H, H-2,6<sub>pir</sub>, *J* = 6,5); 7,88 (s, 2H, H-2<sub>Ph</sub>); 7,67 (d, 2H, H-6<sub>Ph</sub>, *J* = 7,7); 7,61 (d, 4H, H-3,5<sub>anil</sub>, *J* = 8,6); 7,51 (t, 2H, H-5<sub>Ph</sub>, *J* = 7,7); 7,42 (d, 6H, H-4<sub>Ph</sub> y H-2,6<sub>anil</sub>, *J* = 8,6); 6,99 (sa, 4H, H-3,5<sub>pir</sub>); 5,51 (s, 4H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 3,43 (s, 6H, Me). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156,20 (C-4<sub>pir</sub>); 142,72 (C-2,6<sub>pir</sub>); 142,05 (C-1<sub>anil</sub>); 140,01 (C-1<sub>Ph</sub>); 136,20 (C-3<sub>Ph</sub>); 132,79 (C-4<sub>anil</sub>); 130,53 (C-3,5<sub>anil</sub>); 129,73 (C-5<sub>Ph</sub>); 128,47 (C-2,6<sub>anil</sub>); 127,51 (C-4<sub>Ph</sub>); 127,14 (C-6<sub>Ph</sub>); 127,04 (C-2<sub>Ph</sub>); 109,20 (C-3,5<sub>pir</sub>); 59,55 (CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 40,73 (Me). HRMS (*m/z*): Calcd. para C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Br (M – Br)<sup>+</sup> 695,1344; encontrado: 695,1344. Análisis para C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> 1,2H<sub>2</sub>O. Calcd.: C 57,12; H 4,59; N 7,01%. Encontrado: C 57,55; H 4,99; N 6,97%.

**Compuesto 4 (código ACG604B): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-3,3'-diilmetilén)bis[4-(3,5-dicloro-*N*-metilanilino)piridinio].**

La mezcla de 4-(3,5-dicloro-*N*-metilanilino)piridina (200 mg, 0,80 mmol) y el 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (136 mg, 0,40 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona y Et<sub>2</sub>O, el compuesto 4 se obtuvo puro como sólido blanco (270 mg, 79,7%); p. f.: 312-313 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, 4H, H-2,6<sub>pir</sub>, *J* = 7,1); 7,92 (s, 2H, H-2<sub>Ph</sub>); 7,75 (s, 2H, H-4<sub>anil</sub>); 7,70 (d, 2H, H-6<sub>Ph</sub>, *J* = 7,6); 7,62 (d, 4H, H-2,6<sub>anil</sub>, *J* = 1,8); 7,53 (t, 2H, H-5<sub>Ph</sub>, *J* = 7,6); 7,45 (d, 2H, H-4<sub>Ph</sub>, *J* = 7,6); 7,04 (d, 4H, H-3,5<sub>pir</sub>, *J* = 7,1); 5,56 (s, 4H, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 3,44 (s, 6H, Me). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156,20 (C-4<sub>pir</sub>); 145,27 (C-1<sub>anil</sub>); 142,86 (C-2,6<sub>pir</sub>); 140,08 (C-1<sub>Ph</sub>); 136,11 (C-3<sub>Ph</sub>); 135,34 (C-3,5<sub>anil</sub>); 129,70 (C-5<sub>Ph</sub>); 128,33 (C-4<sub>anil</sub>); 127,55 (C-4<sub>Ph</sub>); 127,14 (C-6<sub>Ph</sub>); 127,07 (C-2<sub>Ph</sub>); 125,97 (C-2,6<sub>anil</sub>); 109,53 (C-3,5<sub>pir</sub>); 59,65 (CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>); 40,59 (Me). HRMS (*m/z*): Calcd. para C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>Br (M – Br)<sup>+</sup> 763,0564; encontrado: 763,0563. Análisis para C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>Br<sub>2</sub> 0,1H<sub>2</sub>O. Calcd.: C 53,81; H 3,81; N 6,60%. Encontrado: C 53,41; H 4,19; N 6,25%.

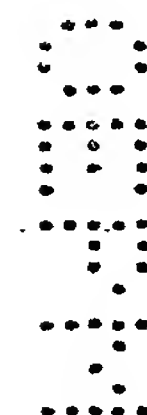
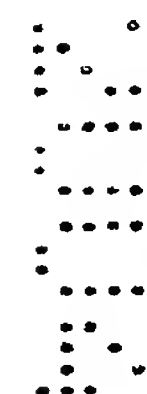
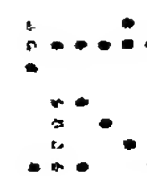
**Compuesto 5 (código RSM964A): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-3,3'-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolinio].**

La mezcla de 4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina (212 mg, 0,78 mmol) y el 3,3'-bis(bromometil)benceno (134 mg, 0,39 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona, EtOAc y Et<sub>2</sub>O, el compuesto 5 se obtuvo puro como sólido amarillento (134 mg, 40%); p. f.: 217-218 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,24 (d, *J* = 7,4, 2H, H-2<sub>quin</sub>); 8,18 (d, *J* = 8,9, 2H, H-8<sub>quin</sub>); 7,84 (s, 2H, H-2<sub>Ph</sub>); 7,63 (d, *J* = 7,5, 2H, H-5<sub>quin</sub>); 7,56-7,43 (m, 18H, H-5,6<sub>Ph</sub>, H-2,3,5,6<sub>anil</sub>, H-3,6,7<sub>quin</sub>); 7,23 (d, *J* = 7,4, 2H, H-4<sub>Ph</sub>); 6,08 (s, 4H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>); 3,74 (s, 6H, Me). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,87 (C-4<sub>quin</sub>); 147,46 (C-2<sub>quin</sub>); 146,42 (C-1<sub>anil</sub>); 140,03 (C-1<sub>Ph</sub>); 138,83 (C-8a<sub>quin</sub>); 135,61 (C-3<sub>Ph</sub>); 133,50 (C-7<sub>quin</sub>); 131,69 (C-4<sub>anil</sub>); 130,27 (C-3,5<sub>anil</sub>); 129,62 (C-5<sub>Ph</sub>); 127,35 (C-6<sub>Ph</sub>); 127,18 (C-2,6<sub>anil</sub>); 126,73 (C-6<sub>quin</sub>); 126,09 (C-4<sub>Ph</sub>); 125,87 (C-5<sub>quin</sub>); 125,67 (C-2<sub>Ph</sub>); 119,65 (C-4a<sub>quin</sub>); 119,14 (C-8<sub>quin</sub>); 107,10 (C-3<sub>quin</sub>); 57,28 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>); 44,94 (Me). HRMS

(m/z): Calcd. para  $C_{46}H_{38}N_4Cl_2Br_2 [(M - Br)]^+$  795,1657. Encontrado: 795,1656.  
 Análisis para  $C_{46}H_{38}N_4Cl_2Br_2 \cdot 3H_2O$ . Calcd.: C 59,31; H 4,76; N 6,01%.  
 Encontrado: C 59,24; H 4,70; N 5,65%.

5 **Compuesto 6 (código RSM820C): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-3,3'-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-N-metilanilino)-7-cloroquinolinio].**

La mezcla de 7-cloro-4-(4-cloro-N-metilanilino)quinolina (300 mg, 0,98 mmol) y el 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (168 mg, 0,49 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona y  $CHCl_3$ , el producto sólido se purificó por recristalización de EtOH o EtOH/MeOH, después de adicionar  $Et_2O$  hasta turbidez. El compuesto 6 se obtuvo como sólido amarillento (154 mg, 45%); p. f.: 220-221 °C.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,19 (d,  $J = 7,5$ , 2H, H-2<sub>quin</sub>); 8,29 (d,  $J = 1,7$ , 2H, H-8<sub>quin</sub>); 7,85 (s, 2H, H-2<sub>Ph</sub>); 7,64 (d,  $J = 7,2$ , 2H, H-5<sub>quin</sub>); 7,57-7,45 (m, 16H, H-5,6<sub>Ph</sub>, H-2,3,5,6<sub>anil</sub>, H-3,6<sub>quin</sub>); 7,25 (d,  $J = 7,7$ , 2H, H-4<sub>Ph</sub>); 6,08 (s, 4H,  $N^+-CH_2$ ); 3,73 (s, 6H, Me).  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  157,68 (C-4<sub>quin</sub>); 148,01 (C-2<sub>quin</sub>); 146,14 (C-1<sub>anil</sub>); 140,14 (C-1<sub>Ph</sub>); 139,85 (C-8a<sub>quin</sub>); 138,48 (C-7<sub>quin</sub>); 135,51 (C-3<sub>Ph</sub>); 132,11 (C-4<sub>anil</sub>); 130,50 (C-3,5<sub>anil</sub>); 129,80 (C-5<sub>Ph</sub>); 129,45 (C-6<sub>Ph</sub>); 127,32 (C-2,6<sub>anil</sub>); 126,89 (C-6<sub>quin</sub>); 126,12 (C-4<sub>Ph</sub>); 125,91 (C-5<sub>quin</sub>); 125,82 (C-2<sub>Ph</sub>); 118,48 (C-8<sub>quin</sub>); 118,35 (C-4a<sub>quin</sub>); 107,38 (C-3<sub>quin</sub>); 57,14 ( $N^+-CH_2$ ); 45,18 (Me). HRMS (m/z): Calcd. para  $C_{46}H_{36}N_4Cl_4Br_2 [(M - HBr - Br)]^+$  783,1616. Encontrado: 783,1616. Análisis para  $C_{46}H_{36}N_4Cl_4Br_2 \cdot 1,5H_2O$ . Calcd.: C 56,76; H 4,04; N 5,76%. Encontrado: C 56,72; H 4,18; N 5,71%.



25 **Compuesto 7 (código RSM932A): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-4,4'-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-N-metilanilino)quinolinio].**

La mezcla de 4-(4-cloro-N-metilanilino)quinolina (240 mg, 0,89 mmol) y el 4,4'-bis(bromometil)bifenilo (152 mg, 0,44 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona, el compuesto 7 se obtuvo puro como sólido amarillento (121 mg, 30%); p. f.: 255-257 °C.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,19 (d,  $J = 7,4$ , 2H, H-2<sub>quin</sub>); 8,12 (d,  $J = 8,9$ , 2H, H-8<sub>quin</sub>); 7,83 (pst,  $J = 7,5$ , 2H, H-7<sub>quin</sub>); 7,66 (d,  $J = 8,2$ , 2H, H-5<sub>quin</sub>); 7,55 (d,  $J = 8,8$ , 4H, H-3,5<sub>anil</sub>); 7,44 (d,  $J = 8,9$ ,

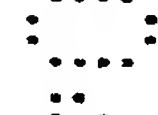
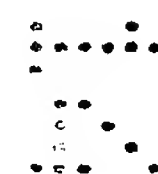


4H, H-2,6<sub>anil</sub>); 7,56-7,39 (m, 12H, H-2,3,5,6<sub>Ph</sub>, H-3<sub>quin</sub>, H-6<sub>quin</sub>); 6,05 (s, 4H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>); 3,73 (s, 6H, Me). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,86 (C-4<sub>quin</sub>); 147,41 (C-2<sub>quin</sub>); 146,40 (C-1<sub>anil</sub>); 139,11 (C-1<sub>Ph</sub>); 138,78 (C-8a<sub>quin</sub>); 134,30 (C-4<sub>Ph</sub>); 133,47 (C-7<sub>quin</sub>); 131,69 (C-4<sub>anil</sub>); 130,26 (C-3,5<sub>anil</sub>); 127,34 (C-3,5<sub>Ph</sub>);  
 5 127,18 (C-2,6<sub>anil</sub>), (C-2,6<sub>Ph</sub>); 127,08 (C-6<sub>quin</sub>); 126,08 (C-5<sub>quin</sub>); 119,65 (C-4a<sub>quin</sub>); 119,12 (C-8<sub>quin</sub>); 107,06 (C-3<sub>quin</sub>); 56,94 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>); 44,94 (Me). HRMS (m/z): Calcd. para C<sub>46</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> [(M - Br)]<sup>+</sup> 795,1657. Encontrado: 795,1658. Análisis para C<sub>46</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> 2H<sub>2</sub>O. Calcd.: C 60,48; H 4,63; N 6,13%. Encontrado: C 60,06; H 4,48; N 5,87%.

10

**Compuesto 8 (código RSM824B): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-4,4'-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino)-7-cloroquinolinio].**

La mezcla de 7-cloro-4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina (300 mg, 0,98 mmol) y el 4,4'-bis(bromometil)bifenilo (168 mg, 0,49 mmol) en butanona seca  
 15 (100 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona, el compuesto 8 se obtuvo puro como sólido amarillento (195 mg, 48%); p. f.: 276-277 °C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,14 (d, *J* = 7,4, 2H, H-2<sub>quin</sub>); 8,23 (d, *J* = 1,6, 2H, H-8<sub>quin</sub>); 7,73 (d, *J* = 8,3, 2H, H-5<sub>quin</sub>); 7,69 (d, *J* = 8,4, 4H, H-2,6<sub>Ph</sub>); 7,56 (d, *J* = 8,8, 4H, H-3,5<sub>anil</sub>); 7,46 (d, *J* = 8,9, 4H, H-2,6<sub>anil</sub>); 7,50-7,46 (m, 6H, H-6<sub>quin</sub>, H-3<sub>quin</sub>); 7,41 (d, *J* = 8,4, 4H, H-3,5<sub>Ph</sub>); 6,04 (s, 4H, N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>); 3,73 (s, 6H, Me). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 157,69 (C-4<sub>quin</sub>); 147,98 (C-2<sub>quin</sub>); 146,13 (C-1<sub>anil</sub>); 139,82 (C-8a<sub>quin</sub>); 139,21 (C-1<sub>Ph</sub>); 138,51 (C-7<sub>quin</sub>); 134,22 (C-4<sub>Ph</sub>); 132,14 (C-4<sub>anil</sub>); 130,50 (C-3,5<sub>anil</sub>); 129,45 (C-2,6<sub>anil</sub>); 127,54 (C-3,5<sub>Ph</sub>); 127,33 (C-6<sub>quin</sub>); 127,23 (C-2,6<sub>Ph</sub>); 126,52 (C-5<sub>quin</sub>);  
 20 = 118,47 (C-8<sub>quin</sub>); 118,35 (C-4a<sub>quin</sub>); 107,33 (C-3<sub>quin</sub>); 56,83 (N<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>); 45,19 (Me). HRMS (m/e): Calcd. para C<sub>46</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>Br<sub>2</sub> [(M-HBr-Br)]<sup>+</sup> 783,1616. Encontrado: 783,1614. Análisis para C<sub>46</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>. Calcd.: C 58,38; H 3,83; N 5,92%. Encontrado: C 58,73; H 3,96; N 5,74%.



30

**Compuesto 9 (código RSM936A): Dibromuro de 1,1'-[etilénbis(benceno-1,4-diilmetilén)]bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolinio].**

La mezcla de 4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina (204 mg, 0,76 mmol) y el 4,4'-bis(bromometil)bibencilo (140 mg, 0,37 mmol) en butanona seca (40 mL)

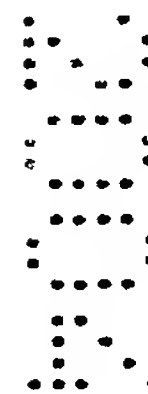
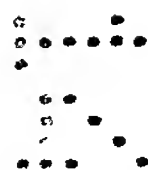


se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona y  $\text{CHCl}_3$ , el compuesto 9 se obtuvo puro como sólido amarillento (70 mg, 20%); p. f.: 212-214 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,19 (d,  $J = 7,4$ , 2H,  $\text{H}-2_{\text{quin}}$ ); 8,10 (d,  $J = 8,9$ , 2H,  $\text{H}-8_{\text{quin}}$ ); 7,82 (pst,  $J = 7,5$ , 2H,  $\text{H}-7_{\text{quin}}$ ); 7,54 (d,  $J = 8,8$ , 4H,  $\text{H}-3,5_{\text{anil}}$ ); 7,44 (d,  $J = 8,9$ , 4H,  $\text{H}-2,6_{\text{anil}}$ ); 7,52-7,39 (m, 6H,  $\text{H}-3_{\text{quin}}$ ,  $\text{H}-5_{\text{quin}}$ ,  $\text{H}-6_{\text{quin}}$ ); 7,24 (s, 8H,  $\text{H}-2,3,5,6_{\text{Ph}}$ ); 5,98 (s, 4H,  $\text{N}^+-\text{CH}_2$ ); 3,73 (s, 6H, Me); 2,80 (s, 4H,  $\text{CH}_2-\text{Ph}$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  157,80 ( $\text{C}-4_{\text{quin}}$ ); 147,34 ( $\text{C}-2_{\text{quin}}$ ); 146,44 ( $\text{C}-1_{\text{anil}}$ ); 141,55 ( $\text{C}-1_{\text{Ph}}$ ); 138,74 ( $\text{C}-8a_{\text{quin}}$ ); 133,36 ( $\text{C}-7_{\text{quin}}$ ); 132,32 ( $\text{C}-4_{\text{Ph}}$ ); 131,63 ( $\text{C}-4_{\text{anil}}$ ); 130,25 ( $\text{C}-3,5_{\text{anil}}$ ); 128,79 ( $\text{C}-3,5_{\text{Ph}}$ ); 127,26 ( $\text{C}-6_{\text{quin}}$ ); 127,17 ( $\text{C}-2,6_{\text{anil}}$ ); 126,74 ( $\text{C}-2,6_{\text{Ph}}$ ); 126,04 ( $\text{C}-5_{\text{quin}}$ ); 119,66 ( $\text{C}-4a_{\text{quin}}$ ); 119,19 ( $\text{C}-8_{\text{quin}}$ ); 107,06 ( $\text{C}-3_{\text{quin}}$ ); 57,10 ( $\text{N}^+-\text{CH}_2$ ); 44,93 (Me); 36,22 ( $\text{CH}_2-\text{Ph}$ ). HRMS ( $m/z$ ): Calcd. para  $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Br}_2$  [(M - Br)] $^+$  823,1970. Encontrado: 823,1970. Análisis para  $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Calcd.: C 62,42; H 4,80; N 6,07%. Encontrado: C 62,29; H 4,59; N 6,09%.

15

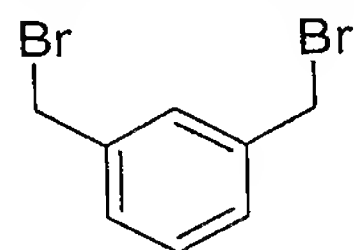
**Compuesto 10 (código RSM828B): Dibromuro de 1,1'-[etilénbis(benceno-1,4-diilmetilén)]bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino)-7-cloroquinolinio].**

La mezcla de 7-cloro-4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina (300 mg, 0,98 mmol) y el 4,4'-bis(bromometil)bibencilo (182 mg, 0,49 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona, el compuesto 10 se obtuvo puro como sólido amarillento (229 mg, 48%); p. f.: 256-257 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,11 (d,  $J = 7,4$ , 2H,  $\text{H}-2_{\text{quin}}$ ); 8,18 (d,  $J = 1,5$ , 2H,  $\text{H}-8_{\text{quin}}$ ); 7,55 (d,  $J = 8,8$ , 4H,  $\text{H}-3,5_{\text{anil}}$ ); 7,46 (d,  $J = 8,8$ , 4H,  $\text{H}-2,6_{\text{anil}}$ ); 7,56-7,44 (m, 6H,  $\text{H}-3_{\text{quin}}$ ,  $\text{H}-5_{\text{quin}}$ ,  $\text{H}-6_{\text{quin}}$ ); 7,24 (s, 8H,  $\text{H}-2,3,5,6_{\text{Ph}}$ ); 5,97 (s, 4H,  $\text{N}^+-\text{CH}_2$ ); 3,72 (s, 6H, Me); 2,82 (s, 4H,  $\text{CH}_2-\text{Ph}$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  157,63 ( $\text{C}-4_{\text{quin}}$ ); 147,91 ( $\text{C}-2_{\text{quin}}$ ); 146,16 ( $\text{C}-1_{\text{anil}}$ ); 141,74, 139,75 y 138,88 ( $\text{C}-7_{\text{quin}}$ ,  $\text{C}-8a_{\text{quin}}$  y  $\text{C}-4_{\text{Ph}}$ ); 132,20 ( $\text{C}-4_{\text{anil}}$ ); 132,08 ( $\text{C}-1_{\text{Ph}}$ ); 130,50 ( $\text{C}-3,5_{\text{anil}}$ ); 129,39 ( $\text{C}-6_{\text{quin}}$ ); 128,99 ( $\text{C}-3,5_{\text{Ph}}$ ); 127,32 ( $\text{C}-2,6_{\text{anil}}$ ); 126,90 ( $\text{C}-2,6_{\text{Ph}}$ ); 126,48 ( $\text{C}-5_{\text{quin}}$ ); 118,55 ( $\text{C}-8_{\text{quin}}$ ); 118,35 ( $\text{C}-4a_{\text{quin}}$ ); 107,32 ( $\text{C}-3_{\text{quin}}$ ); 57,02 ( $\text{N}^+-\text{CH}_2$ ); 45,17 (Me); 36,33 ( $\text{CH}_2-\text{Ph}$ ). HRMS ( $m/z$ ): Calcd. para  $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{Cl}_4\text{Br}_2$  [(M-HBr-Br)] $^+$  811,1927. Encontrado: 811,1926. Análisis para  $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{Cl}_4\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Calcd.: C 57,05; H 4,39; N 5,54%. Encontrado: C 57,14; H 4,07; N 5,46%.



## PREPARACIÓN DE REACTIVOS

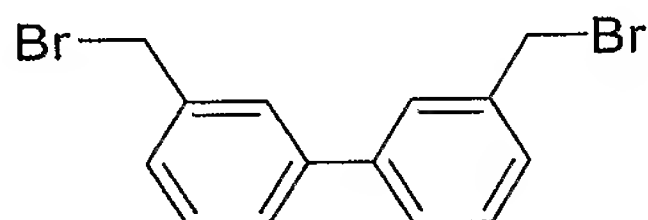
El compuesto  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*m*-xileno es comercial y suministrado por Sigma-Aldrich Química S. A. con domicilio en Avenida Valdelaparra No. 51-53, 28100 Alcobendas (Madrid).



$\alpha,\alpha'$ -Dibromo-*m*-xileno

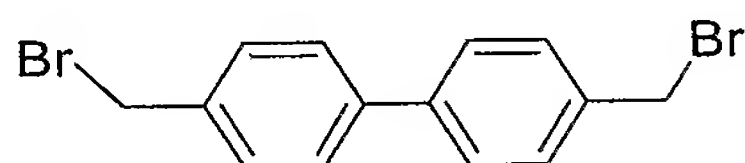
Las siguientes sustancias de partida se prepararon por medio de los métodos descritos en las respectivas referencias

### 1.- 3,3'-Bis(bromometil)bifenilo



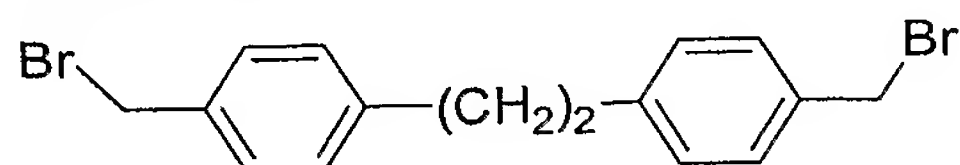
Werner, W. *J. Org. Chem.* **17**, 523-528 (1952)

### 2.- 4,4'-Bis(bromometil)bifenilo



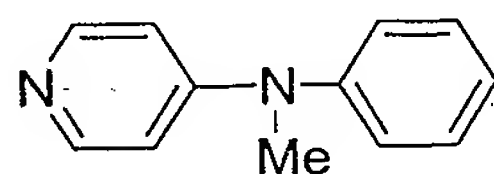
Szendey, G. L., Munnes, S. *Chem. Ber.* **94**, 38-42 (1961); Staab, H. A., Haenel, M. *Chem. Ber.* **106**, 2190-2202 (1973)

### 3.- Bis-*p*-(bromometil)bibencilo

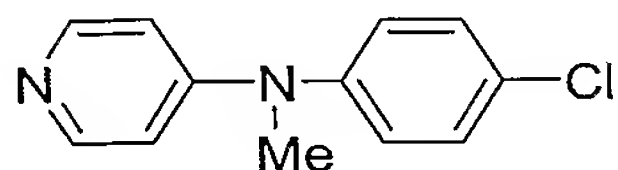


Cram, D. J., Steinberg, J. *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5691-5704 (1951)

### 4.- 4-(*N*-Metilanilino)piridina

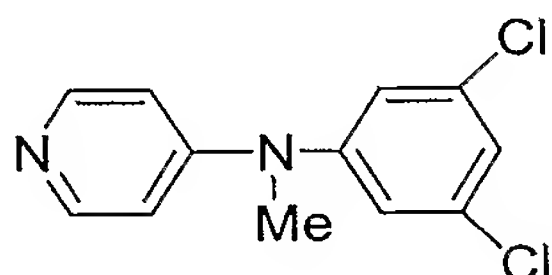


Campos, J., Núñez, M. C., Sánchez, R., Gómez-Vidal, J. A., Rodríguez-González, A., Báñez, M., Gallo, M. Á., Lacal, J. C., Espinosa, A. *Bioorg. & Med. Chem.* **10**, 2215-2231 (2002)

5.- 4-(4-Cloro-*N*-metilanilino)piridina

Conejo-García, A., Campos, J., Sánchez, R., Rodríguez-González, A., Lacal, J. C., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Eur. J. Med. Chem.* **38**, 109-116 (2003).

5

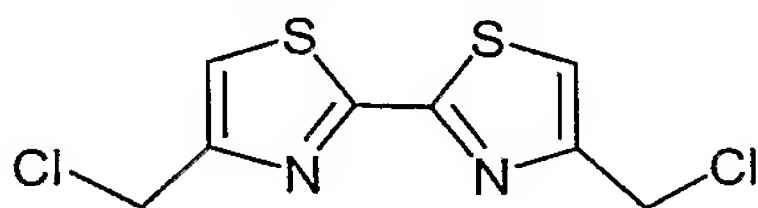
6.- 4-(3,5-Dicloro-*N*-metilanilino)piridina

Este compuesto se preparó a partir del hidrocloruro de 4-cloropiridina y la 4-(3,5-dicloro-*N*-metilanilino)piridina de acuerdo con el procedimiento descrito previamente en: Conejo-García, A., Campos, J., Sánchez, R., Rodríguez-González, A., Lacal, J. C., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Eur. J. Med. Chem.* **38**, 109-116 (2003). Por otra parte, la 3,5-dicloro-*N*-metilanilina se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el siguiente trabajo: Leeson, P. D., Baker, R., Carling, R. W., Curtis, N. R., Moore, K. W., Williams, B. J., Foster, A. C., Donald, A. E., Kemp, J. A., Marshall, G. R. *J. Med. Chem.* **34**, 1243-1252 (1991).

10

15

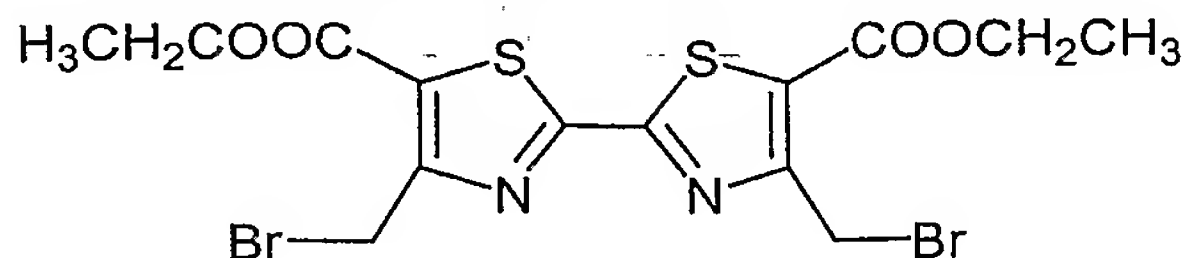
## 7.- 4,4'-Bis(clorometil)-[2,2']bitiazolilo.



20

Ref.: Chi, Y. F.; Chu, T. I. *Record (Peking)*, **1**, 45 (1957); *Chem. Abstract*, **52**, 6321 a,b (1957).

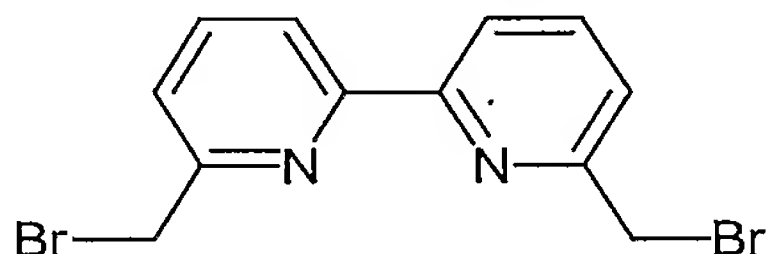
## 8.- 4,4'-Bis(bromometil)-[2,2']bitiazolil-5,5'-dicarboxilato de dietilo



25

Ref.: Lehn, J.-M.; Regnouf de Vains, J.-B. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2209-2212 (1989).

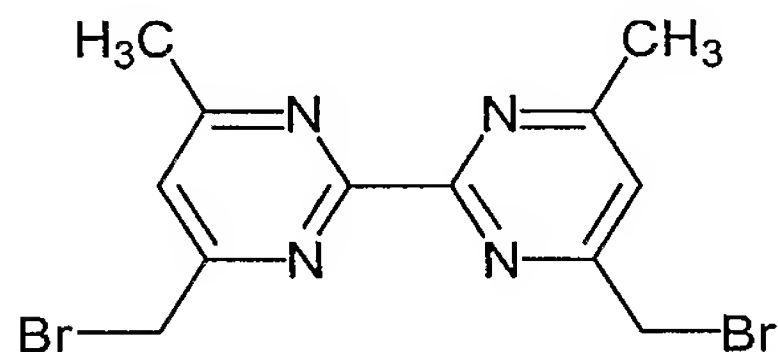
9.- 6,6'-Bis(bromometil)-[2,2']bipiridina



Ref.: Rodríguez-Ubis, J.-C.; Alpha, B.; Plancherel, D.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta*, **67**, 2264 (1984).

5

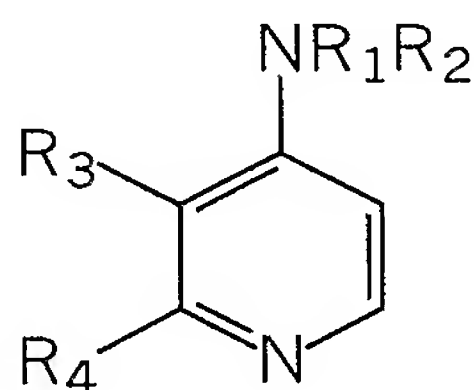
10.- 6,6'-Bis(bromometil)-4,4'-dimetil-[2,2']bipirimidinilo



Ref.: Lehn, J.-M.; Regnoui de Vains, J.-B. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2209-2212 (1989).

10 **PREPARACIÓN DE NUEVAS SUSTANCIAS DE PARTIDA**

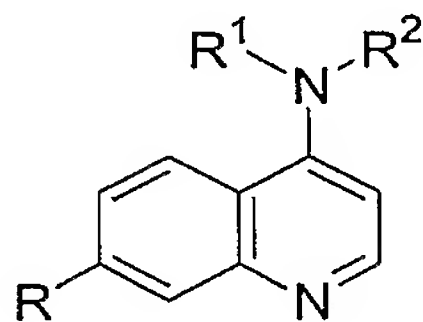
Los compuestos de fórmula VII:



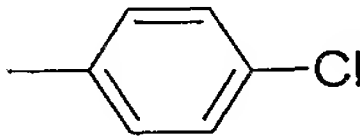

VII

15 se pueden preparar por reacción del derivado 4-anilina o quinolina con la correspondiente 4-cloro-anilina en ácido acético glacial a reflujo. Tras enfriamiento, la solución se basifica con solución de hidróxido sódico y la suspensión resultante se concentra y purifica posteriormente por cromatografía flash.

La obtención de los compuestos de fórmula VIII



VIII

Intermedio N°.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R
A	Me		H
B	Me		Cl

se ejemplifica a continuación:

### Compuesto VIII A

#### 4-(4-Cloro-*N*-metilanilino)quinolina.

- 5 Una solución de la 4-cloroquinolina (5 mmol) y de la 4-cloro-*N*-metilanilina (10 mmol) en ácido acético glacial (15 mL) se calentó a reflujo durante 3 h bajo una corriente de argón. Tras enfriamiento, la solución se basificó con una solución de NaOH al 10% hasta pH = 10 y la suspensión resultante se concentró al rotavapor y se purificó por medio de la cromatografía
- 10 flash (9:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) para dar la molécula objetivo como un sirupo amarillento (97%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 (d, *J* = 8,5, 1H, H-2<sub>quin</sub>); 7,70 (d, *J* = 8,5, 1H, H-5<sub>quin</sub>); 7,65 (t, *J* = 7,9, 1H, H-7<sub>quin</sub>); 7,38 (t, *J* = 8,5, 1H, H-6<sub>quin</sub>); 7,35 (d, *J* = 7,9, 1H, H-8<sub>quin</sub>); 7,17 (d, *J* = 8,9, 2H, H-3,5<sub>anil</sub>); 7,14 (d, *J* = 8,5, 1H, H-3<sub>quin</sub>); 6,76 (d, *J* = 8,9, 2H, H-2,6<sub>anil</sub>); 3,45 (s, 6H, Me). <sup>13</sup>C-RMN (100
- 15 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153,37 (C-4<sub>quin</sub>); 151,16 (C-2<sub>quin</sub>); 150,01 (C-1<sub>anil</sub>); 148,17 (C-8<sub>aquin</sub>); 135,02 (C-4<sub>anil</sub>); 130,07 (C-7<sub>quin</sub>); 129,52 (C-6<sub>quin</sub>); 129,29 (C-3,5<sub>anil</sub>); 126,26 (C-4<sub>aquin</sub>); 126,07 (C-5<sub>quin</sub>); 124,40 (C-8<sub>quin</sub>); 119,79 (C-2,6<sub>anil</sub>); 115,08 (C-3<sub>quin</sub>); 41,75 (Me). HRMS (*m/z*): Calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Cl [(*M* + *H*)]<sup>+</sup> 269,0845. Encontrado: 269,0845. Análisis para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Cl. Calcd.: C 71,51; H 4,88; N 10,42%. Encontrado: C 71,60; H 4,71; N 10,33%.
- 20

### Compuesto VIII B

#### 7-Cloro-4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina.

- 25 Una solución de la 4,7-dicloroquinolina (5 mmol) y de la 4-cloro-*N*-metilanilina (10 mmol) en ácido acético glacial (15 mL) se calentó a reflujo durante 3 h bajo una corriente de argón. Tras enfriamiento, la solución se basificó con una solución de NaOH al 10% hasta pH = 10 y la suspensión resultante se concentró al rotavapor y se purificó por medio de cromatografía



flash (9:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) para dar el intermedio II como un sirupo amarillento (59%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CH<sub>3</sub>OD): δ 8,66 (d, *J* = 7,1, 1H, H-2<sub>quin</sub>); 7,94 (d, *J* = 2,0, 1H, H-8<sub>quin</sub>); 7,53 (d, *J* = 8,8, 2H, H-3,5<sub>anil</sub>); 7,41-7,37 (m, 2H, H-5,6<sub>quin</sub>); 7,47 (d, *J* = 8,8, 2H, H-2,6<sub>anil</sub>); 7,32 (d, *J* = 7,1, 2H, H-3<sub>quin</sub>); 3,76 (s, 3H, Me). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CH<sub>3</sub>OD): δ 159,86 (C-4<sub>quin</sub>); 147,63 (C-7<sub>quin</sub>); 143,86 (C-2<sub>quin</sub>); 141,46 (C-1<sub>anil</sub>); 140,56 (C-8a<sub>quin</sub>); 135,02 (C-4<sub>anil</sub>); 132,01 (C-3,5<sub>anil</sub>); 129,92 (C-6<sub>quin</sub>); 128,58 (C-2,6<sub>anil</sub>); 127,98 (C-5<sub>quin</sub>); 120,56 (C-8<sub>quin</sub>); 118,71 (C-4a<sub>quin</sub>); 107,38 (C-3<sub>quin</sub>); 45,74 (Me). HRMS (*m/z*): Calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [(*M* + *H*)]<sup>+</sup> 303,0456. Encontrado: 303,0456. Análisis para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Calcd.: C 63,38; H 3,99; N 9,24%. Encontrado: C 63,46; H 3,71; N 9,17%.

### ENSAYOS *EX VIVO* DE LA ACTIVIDAD DE LA CHOK HUMANA

Para los ensayos *ex vivo* se utilizó colina quinasa recombinante expresada en *E. coli* en el ensayo del tampón (100 mM Tris-HCl pH 8.0, 100 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM ATP y 200 μM de colina en presencia de cloruro de metil[<sup>14</sup>C]-colina (50-60 μCi/mmol). Las reacciones se llevaron a cabo a 37° C durante 30 min y se detuvieron con ácido tricloroacético enfriado al hielo a una concentración final del 16%. Las muestras se lavaron con éter dietílico saturado con agua y se liofilizaron. Los derivados hidrofílicos de la colina se resolvieron en placas de cromatografía de capa fina según un procedimiento descrito [Ramírez, A., Penalva, V., Lucas, L., Lacal, J.C. *Oncogene* 21, 937-946 (2002)].

Estos ensayos se realizaron con los compuestos 1-10 de la invención así como con los compuestos EC1-EC6, compuestos conocidos del estado de la técnica, concretamente de la patente ES 2 117 950. Los resultados se resumen en la tabla II.

### 25 ENSAYOS DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

Las células HT-29 se sembraron en placas de 24 pocillos (35 × 10<sup>3</sup> células/pocillo) y se incubaron durante 24 h. A continuación, las células se trataron con diferentes concentraciones de los inhibidores de ChoK en el medio de cultivo habitual. Tres días más tarde, los pocillos se aspiraron y se añadieron tanto medio fresco como más cantidad de fármaco, y las células se mantuvieron durante 3 días más. La cuantificación de las células que quedan

en cada pocillo se llevó a cabo mediante el método del Violeta de Cristal [Gillies, R. J., Didier, N., Denton, M. *Anal. Biochem.* **159**, 109-113 (1986)], con algunas modificaciones [Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, **15**, 2289-2301 (1997)]. Brevemente, las células se lavaron con el tampón TD y se fijaron con glutaraldehído al 1% durante 15 min. Tras lavado de nuevo con TD, los núcleos celulares se colorearon con Violeta de Cristal al 0.1% durante al menos 30 min y se lavaron 3 veces con agua destilada. El colorante adsorbido se resuspendió en ácido acético al 10%, y se determinó la absorbancia a 595 nm en un espectrómetro. Los resultados obtenidos se resumen en forma de un valor de  $Cl_{50}$ , es decir, la concentración del compuesto que se requiere para producir una inhibición del 50%; Este valor se determina mediante ajuste iterativo de la curva. Se determinaron dos valores para cada punto de la curva, el experimento se repitió dos o tres veces y se estimaron los valores medios. En los pocos casos en los que los dos valores diferían más del 50%, se llevó a cabo una tercera experiencia para determinar el valor real. El valor de  $Cl_{50}$  como medida de la potencia se utiliza para relacionar la actividad biológica de los compuestos con su estructura química.

Estos ensayos se realizaron con los compuestos 1-10 de la invención así como con los compuestos EC1-EC6, compuestos conocidos del estado de la técnica, concretamente de la patente ES 2 117 950. Los resultados se resumen en la tabla II.

## ENSAYOS DE TOXICIDAD

Los ensayos de toxicidad se llevaron a cabo en ratones Balb C de un mes de edad y aproximadamente 25-30 gramos de peso al inicio del experimento. Los ratones fueron inoculados con diferentes cantidades de cada compuesto en un rango de 0,1 mg/kg hasta 25 mg/kg, en dosis diarias durante cinco días consecutivos. Tras las cinco dosis, los ratones se dejaron descansar durante nueve días y tanto la supervivencia como el estado general se analizaron, poniendo especial atención en los efectos sobre pelaje, comportamiento, hábitos alimentarios y peso. Las dosis que supusieron un 50% de mortalidad se registraron como las correspondientes  $Cl_{50}$  de toxicidad. Los

resultados obtenidos con los nuevos compuestos, demuestran una clara mejora de la actividad al reducirse su toxicidad, medida por sus correspondientes  $CI_{50}$ .

Estos ensayos se realizaron con los compuestos 1-10 de la invención así como con los compuestos EC1-EC6, compuestos conocidos del estado de la técnica, concretamente de la patente ES 2 117 950. Los resultados se resumen en la tabla II.

La siguiente tabla II resume los resultados obtenidos en los ensayos realizados.

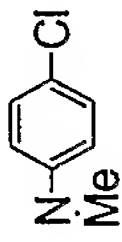
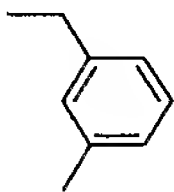
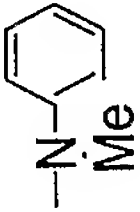
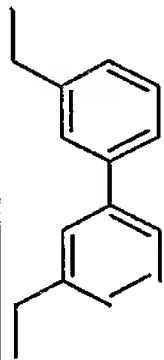
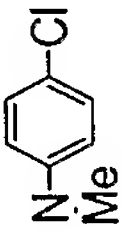
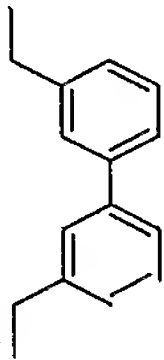
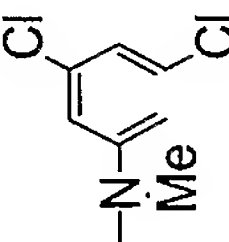
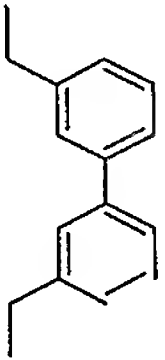
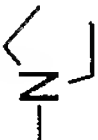
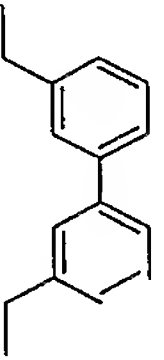

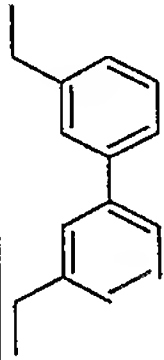
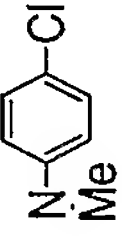
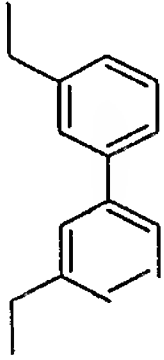
X

A

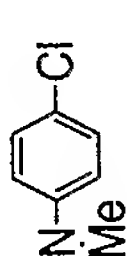
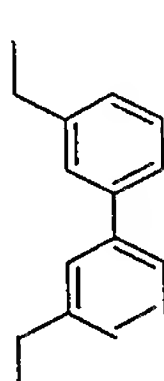
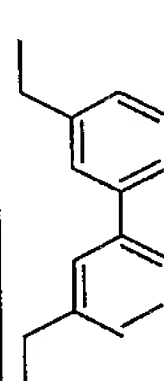
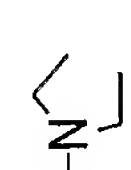
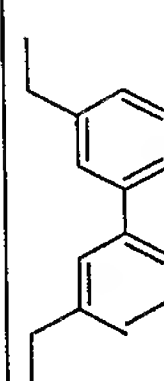
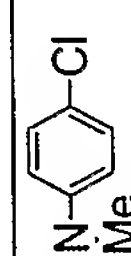
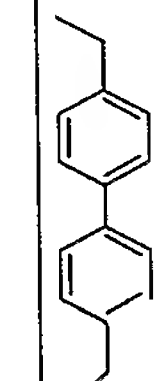
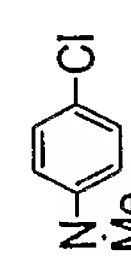
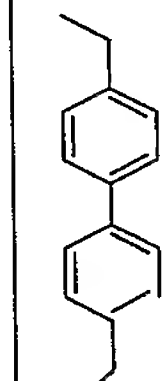
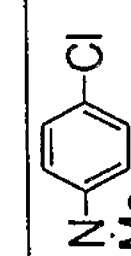
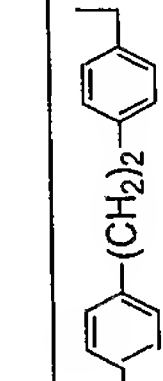
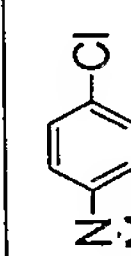
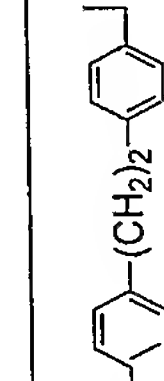
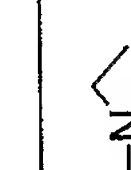
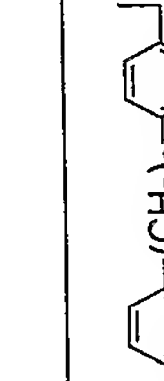
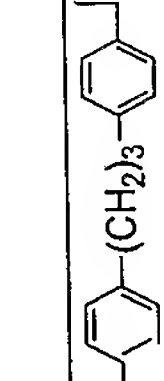
B

C

Tabla II

Nº	Código	R <sub>3</sub> + R <sub>4</sub>	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	A	Cl <sub>50</sub> ex vivo (µM)	Cl <sub>50</sub> HT- 29 (µM)	Cl <sub>50</sub> toxicidad (mg/Kg)
1	ACG560B	2H			5,7	3,3	17,5
2	ACG416B	2H			0,42	2,2	13,6
3	ACG548B	2H			1,9	1,9	20
4	ACG604A	2H			2,6	1,8	16,7
EC1	ACG516B	2H			5,8	2,6	12,5
EC2	ACG492A	2H			1,9	1,6	11,5
5	RSM964A	(CH=CH) <sub>2</sub>			1,3	1,6	>25

W4330 2000 14 31

6	RSM820C	$C^5H=C^6H-$ $C^7Cl=C^8H^*$			5,70	1,90	>20
EC3	RSM856B	$C^5H=C^6H-$ $C^7Cl=C^8H^*$	-NMe <sub>2</sub>		9,60	0,70	2,9
EC4	RSM1076A	$C^5H=C^6H-$ $C^7Cl=C^8H^*$			1,20	0,40	10
7	RSM932A	(CH=CH) <sub>2</sub>			2,0	1,2	12,5
8	RSM824B	$C^5H=C^6H-$ $C^7Cl=C^8H^*$			11,4	1,2	15
9	RSM936A	(CH=CH) <sub>2</sub>			4,8	0,7	16,7
10	RSM828B	$C^5H=C^6H-$ $C^7Cl=C^8H^*$			5,70	0,80	12,5
EC5	RSM1084A	$C^5H=C^6H-$ $C^7Cl=C^8H^*$			1,00	0,20	7,5
EC6	JC/947A	2H	-NMe <sub>2</sub>		22	2,5	0,3

WISS 2003 14 21



De los datos de la tabla II se aprecia que los compuestos de la presente invención presentan una apreciable menor toxicidad que los compuestos de la patente ES 2 117 950, mientras que mantienen valores similares o incluso superiores de actividad antiproliferativa frente a células derivadas de tumores en cultivo y de actividad antitumoral *in vivo*, frente a tumores humanos inoculados en ratones inmunodeprimidos.

A

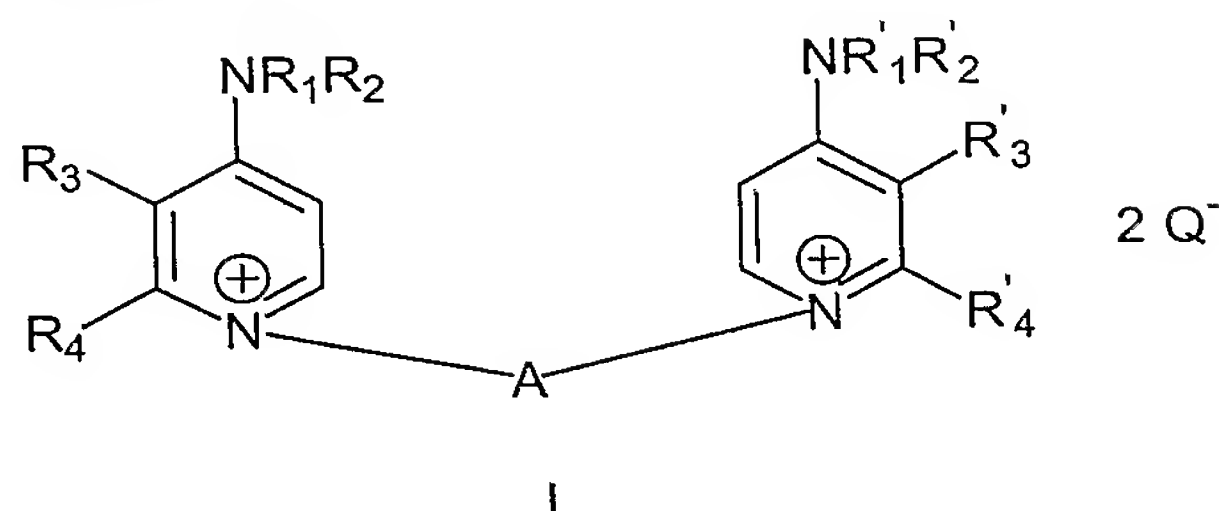
B

C

D

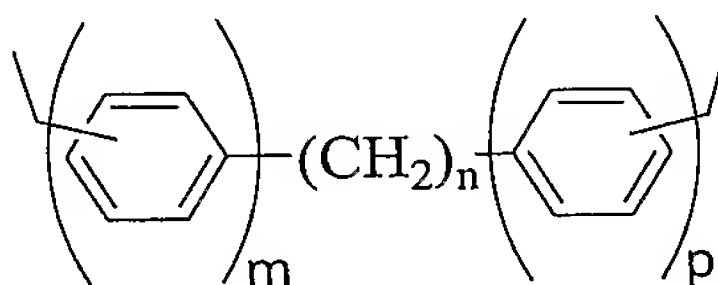
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que presenta la fórmula general I:



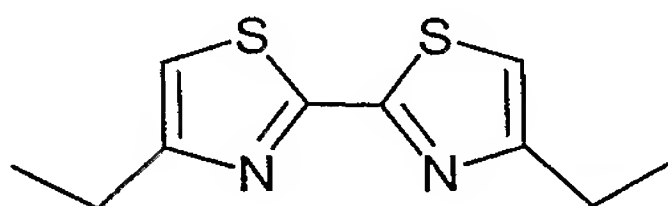
- 5                    donde,
- Q<sup>-</sup>                representa la base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente apropiado;
- R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub>        representan, independientemente uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por H y C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo o alcoxilo;
- 10                R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub>        representan, independientemente uno del otro, un radical arilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, amino o alcoxilo;
- 15                R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub>        representan, independientemente uno del otro, bien un radical seleccionado del grupo formado por H, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alcoxilo y C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> respectivamente, e independientemente los unos de los otros, un radical -CH=CH-CH=CH- opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, amino o alcoxilo;
- 20                R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub>        representan, independientemente uno del otro, bien un radical seleccionado del grupo formado por H, y C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> respectivamente, e independientemente los unos de los otros, un radical -CH=CH-CH=CH- opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C<sub>1-6</sub> alquilo, amino o alcoxilo; y
- 25                A                representa un grupo espaciador

2. Un compuesto según la reivindicación 1 caracterizado porque el espaciador A presenta una fórmula seleccionada de entre:



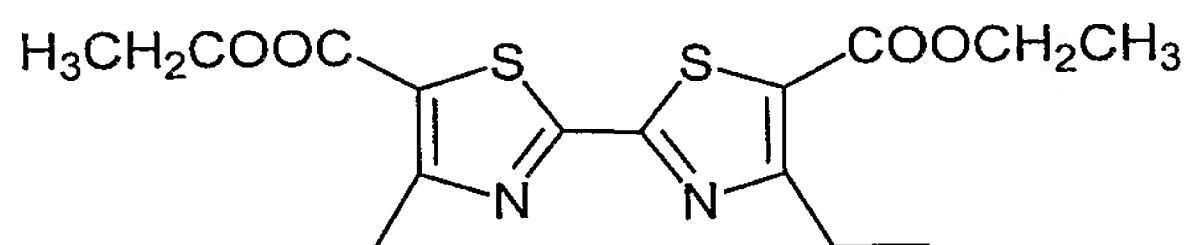
II

5 donde m, n y p representan números enteros que pueden tener los siguientes valores: m = 0, 1; n = 0, 1-10; p = 0, 1; con la condición que m, n y p no tomen el valor de cero al mismo tiempo;



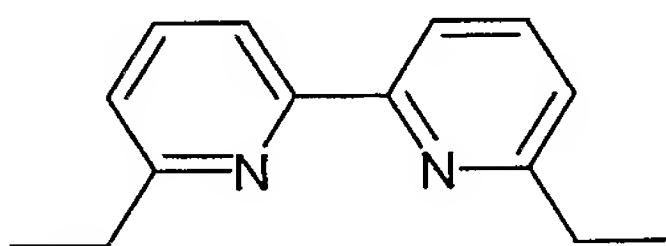
III

10

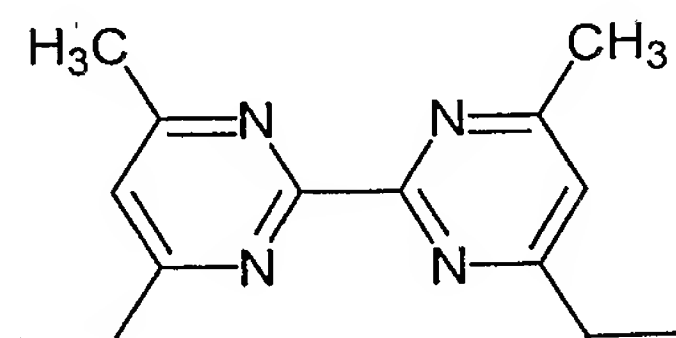


IV

15



V

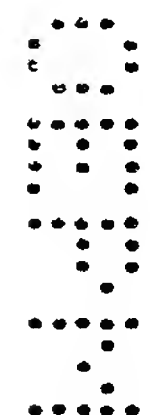
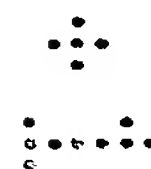
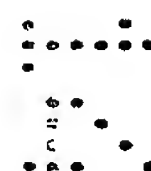


VI

20

3. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque  $R_2$  y  $R'_2$  representan, independientemente uno del otro, un radical fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo, amino y alcoxilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3 caracterizado porque  $R_1$  y  $R'_1$  representan un radical metilo, y porque  $R_2$  y  $R'_2$  representan independientemente uno del otro un radical fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halógeno.
5. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque tanto  $R_3$  y  $R_4$  como  $R'_3$  y  $R'_4$  representan conjuntamente, si bien independientemente los unos de los otros, un radical  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halógeno.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque presenta los siguientes substituyentes:



Nº	R <sub>3</sub> + R <sub>4</sub>	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	A	Código
1	2H			ACG560B
2	2H			ACG416B
3	2H			ACG548B
4	2H			ACG604A
5	(CH=CH) <sub>2</sub>			RSM964A
6	C <sup>5</sup> H=C <sup>6</sup> H- C <sup>7</sup> Cl=C <sup>8</sup> H			RSM820C
7	(CH=CH) <sub>2</sub>			RSM932A
8	C <sup>5</sup> H=C <sup>6</sup> H- C <sup>7</sup> Cl=C <sup>8</sup> H			RSM824B
9	(CH=CH) <sub>2</sub>			RSM936A
10	C <sup>5</sup> H=C <sup>6</sup> H- C <sup>7</sup> Cl=C <sup>8</sup> H			RSM828B

7. Un compuesto según la reivindicación 6 caracterizado porque Q representa Br (bromuro) ó F<sub>6</sub>P (hexafluorofosfato).

-5

8. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto definido en las reivindicaciones 1 a 7.



9. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en medicina, en particular para su uso en el tratamiento del cáncer, para el tratamiento antiviral, antiparasitario y antifúngico.

5 10. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 para el tratamiento del cáncer de mama, pulmón, colorrectales y páncreas.

11. Empleo de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 en la elaboración de un medicamento, en particular para el tratamiento del cáncer, para el  
10 tratamiento antiviral, antiparasitario y antifúngico.

12. Empleo de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama, pulmón, colorrectales y páncreas

15

13. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1 que comprende hacer reaccionar:

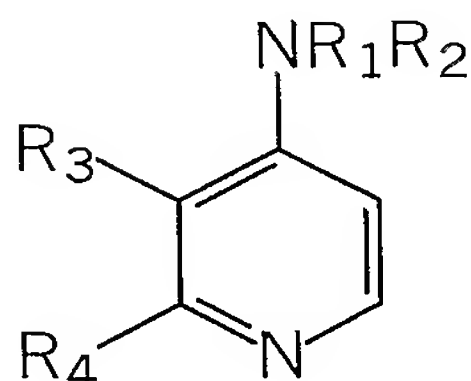
a) el derivado heterocíclico correspondiente y el derivado dihalogenado  $AX_2$  (donde X representa al átomo de halógeno: Cl, Br o I) en cantidades molares 2:1 en un disolvente orgánico o bien,

20

b) el derivado heterocíclico correspondiente y el derivado dihalogenado  $AX_2$  (donde X representa al átomo de halógeno: Cl, Br o I) en una relación molar 1:1 en un disolvente orgánico, para  
25 rendir un producto monocuaternizado, que se hace reaccionar de nuevo con otra molécula distinta de derivado heterocíclico, en una relación molar 1:1, utilizando un disolvente orgánico más polar que el primero.

30

14. Un compuesto que presenta la fórmula general VII:



VII

5

donde,

$R_1$

representa un radical seleccionado del grupo formado por H y  $C_{1-6}$  alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo o alcoxilo;

$R_2$

representa un radical arilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo,  $C_{1-6}$  alquilo, amino o alcoxilo

10

$R_3$

representa bien un radical seleccionado del grupo formado por H, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alcoxilo y  $C_{1-6}$  alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con  $R_4$  un radical  $-CH=CH-$  CH=CH- opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo,

15

$C_{1-6}$ , alquilo, amino o alcoxilo;

$R_4$

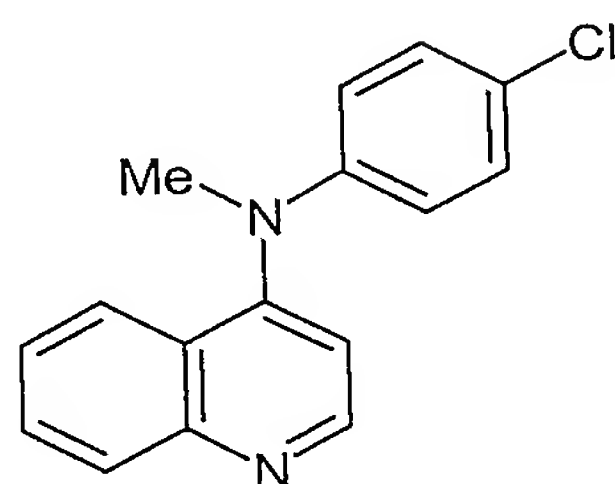
representa bien un radical seleccionado del grupo formado por H, y  $C_{1-6}$  alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con  $R_3$  un radical

20

$-CH=CH-CH=CH-$  opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo,  $C_{1-6}$  alquilo, amino o alcoxilo.

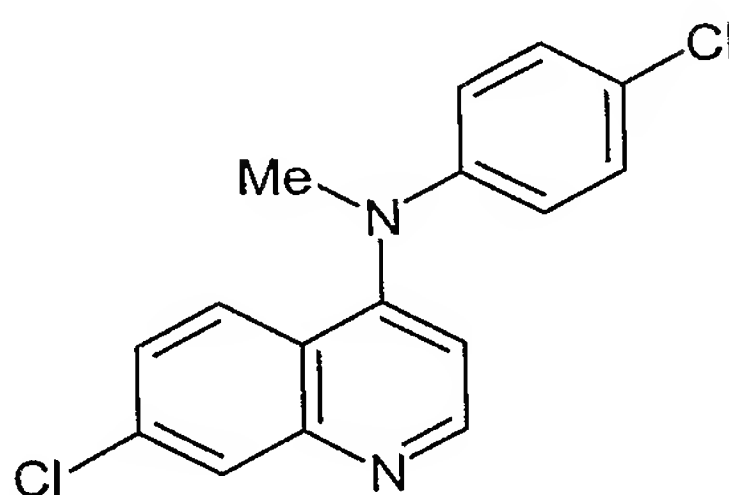
25

15. Compuestos según la reivindicación 14 que presentan las fórmulas:  
4-(4-Cloro-*N*-metilanilino)quinolina



VIII A

5 y 7-Cloro-4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina



VIII B.